VOL. 106
OCTOMBRIE - DECEMBRIE
2002
ISSN: 0048-7848
Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

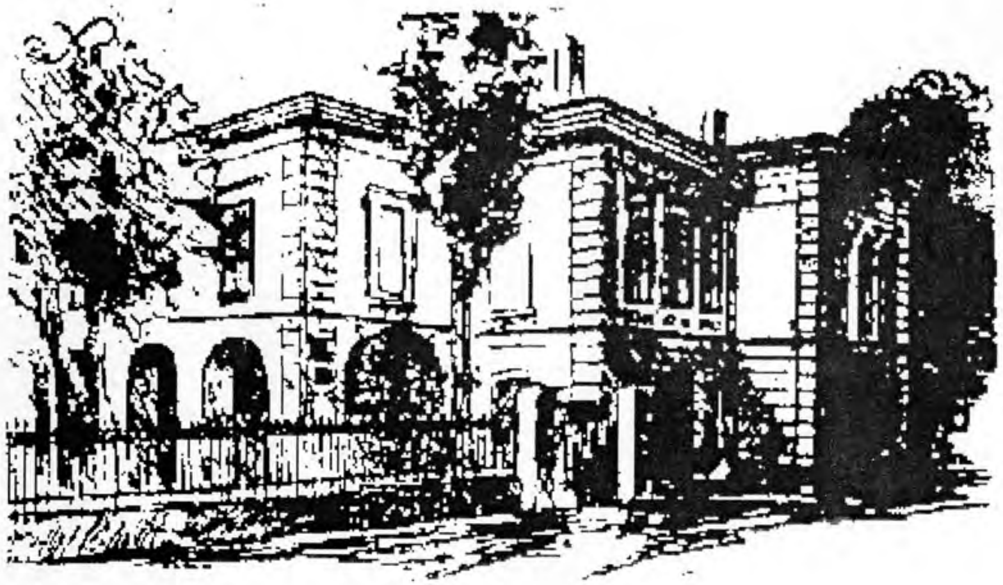
A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI

SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURÆ CURIOSORUM IN PRINCIPATU MOLDAVIÆ
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU,
Lucian BOICULESEI, Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 106/2002, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Medicina bazată pe dovezi (EBM) - o soluţie ideală sau o ideologie la modă? 655

ACTUALITĂŢI

A. Ivan, Doina Azoicăi: Aspecte epidemiologice şi dificultăţi metodologice în stabilirea relaţiei cauzale între accidentul Cernobâl şi cancer 659
D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh Petrescu: Dinamica citosolică a calciului în contracţia muşchiului neted (II) Fluxuri de calciu reticulare ... 665
Tania Rusu: Apoptoza - mecanism reglator de bază al remodelării osoase 674
Andra Teodor, D. Teodor, V. Luca: Posibilităţi şi limite ale terapiei actuale antiretrovirale 680
Georgiana Russu, A.G. Dimitriu: Evaluarea funcţiei ventriculului stâng în afecţiuni cardiace şi extracardiace la copil 684
Carmen Grigoriu, Doina Butcovan, V. Astărăstoae: Displazia aritmogenă a ventriculului drept. 690
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Alina Burdujan: Actualităţi privind leziunile valvulare cardiace degenerative 696
Şt. Georgescu, E. Târcoveanu: Acalazia cardiei: Posibilităţi actuale de tratament. Opinia chirurgilor 702
Ecaterina Turtureanu-Hanganu: Emergency care: The Tumor Lysis Syndrome 705
Elena Mihaela Cărăuşu, L.L. Indrei, A. Păduraru, R. Andrei, C. Petrea: Rolul şi importanţa programelor educaţionale antidrog în prevenirea toxicomaniei la adolescenţi 712

ARTICOLE ORIGINALE

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasievici: Depistarea micrometastazelor ganglionare în carcinomul mamar prin imunohitochimie pentru citokeratina 8 720
Maria Sultana Mihailovici, M. Danciu, S. Teleman, C. Stanciu, Mărioara Stan, Gh. Bălan, Anca Potoroacă: Aplicarea clasificării OMS în evaluarea carcinomului gastric diagnosticat pe endobiopsie 725
Elena Toader, Iuliana Taraşi: Aspecte clinice şi epidemiologice la pacienţii cu cancer colorectal 730
D. Negru, Irina Negru, C. Pricop, C. Novac, C. Daniil: Stadializarea prin tomografie computerizată a carcinomului tranziţional de uroteliu superior 736
Gh. Petrescu, M. Costuleanu, Simona Mihaela Slătineanu, Natalia Costuleanu, Dana Luiza Cernucan: Pepstatin A is Inducing Contractile Effects on Isolated Rat Aorta Rings 741
Elena Strobescu, Mariana Graur: Testele reflexe cardiovasculare în diagnosticul neuropatiei autonome cardiace 746
Adriana Stanciu, Alina Floarea-Strat: Scorurile Knodell şi Metavir - avantaje, limite 753
Georgeta Nataşa Macovei, H. Varlam, D.Şt. Antohe: Analiza morfometrică a sistemului arterei cerebrale mijlocii la fătul de 13-15 săptămâni 757
Camelia Bogdănici: Traumatismul ocular pediatric. Studiu retrospectiv 1997-1999 762
E. Târcoveanu, Oana Epure, Fl. Zugun, C. Bradea, R. Moldovan: Sexul masculin - factor de dificultate în colescistectomiile pentru colelitiază 768
S.N. Romedea, S. Luncă, C. Moroşanu, Şt. Mihalache: Rupturile diafragmului: analiza cazuisticii 773

Doina Felea, Luciana Mihăilescu, Silvia Mătăsaru, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoaneta Petroaie, Silvia Nistor : Relaţia dintre durerile abdominale recurente şi afecţiunile genitale la fete - studiu clinic 777
Elena Butnaru, Cornelia Mircea, Luminiţa Agoroaei, Daniela Ilcenco, Maria Proca : Variation of Carboxiheamoglobin and of Thiocyanates in Smokers 782
Odetta Duma : Morbiditate şi mortalitate prin accidente rutiere în judeţul Vrancea 787
L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu, C.B. Mihăilă, Iolanda Foia : Nivelul cognitiv şi comportamental privind educaţia pentru sănătate nutriţională la un lot de părinţi 792
O. Bredeţean, Al.D. Ciochină, Gh. Iacob, Cristina-Daniela Dimitriu, S. Teleman, P.D. Popa : Studiu preclinic asupra unui purtător magnetic tip ferofluid 796
Florenţa Gherase, M.D. Pavelescu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu : Evaluarea experimentală privind activitatea analgezică a unor extracte izolate din specia *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. 801
Anişoara Hriscu, Florenţa Gherase, Veronica Năstase, E. Hriscu : Cercetare experimentală a toleranţei la unele benzodiazepine 806

CAZURI CLINICE

Cătălina Arsenescu, Doina Butcovan, M. Rotar, G.I.M. Georgescu : Cardiac Consequences of the Systemic Lupus Erythematosus Therapy with Corticosteroids. Morphological Study 812
Al. Grigorovici, V. Gavrilovici, R. Popa : Thoracoscopic Sympathectomy for Upper Limb Ischemic Disease 817
F. Mitu, Sânziana Lovin, Cristina Rusu, Magda Mitu, T. Georgescu, G.I. Pandele, M. Covic : Maladia Rendu-Osler : exemplu de agregare familială a unei boli genetice 820
Ioana Dana Alexa, Irina Ligia Mihalache, Larisa Panaghiu, Florentina Palade : Intoxicaţia cronică cu plumb - o cauză "uitată" a sindromului anemic 825
Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, Gr. Tinică, E. Sandică, Cleopatra Borza, Monica Neamţu, G.I.M. Georgescu : Two Cases of Marfan Syndrome 829
Cristina Rusu, M. Voloşciuc, M. Covic : Două cazuri de sindrom Lowe 836
Cr. Lupaşcu, Liliana Prescorniţă, Gabriela Cucu, C. Lupaşcu : Chistul hidatic cu localizare rară 841

TEHNICI ŞI METODE

V.L : Drug : Wireless Capsule Endoscopy - A Novel Techiques for Visualising the Gut 845
C. Lupaşcu, A. Tabib, Cr. Lupaşcu, Daniela Beldiman : Propunere de examinare macroscopică a cordului, vaselor mari şi pulmonului în medicina legală 848
C. Novac, C. Pricop, D. Negru, V. Gheorghiu, Irina Negru : Rolul urografie intravenoase in diagnosticul litiazei reno-ureterale în epoca noile metode terapeutice 851

EXAMENE

E. Târcoveanu : Proba clinică de concurs în chirurgie 856

IN MEMORIAM

Prof. dr. doc. Alexandrina Gaiginschi 868

INDEX

Index de autori 871
Index de cuvinte cheie 873

***

Noutăţi 664, 673, 683, 689, 695, 701, 704, 719, 724, 729, 752, 756, 761, 767, 805, 811, 819, 828, 835, 840, 844

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : Evidence Based Medicine (EBM) - an ideal solution or a fashionable ideology? 655

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

A. Ivan, Doina Azoicăi : Epidemiological Aspects and Methodological Difficulties in Establishing the Causal Relantionship of Cernobâl Nuclear Accident with Cancer 659
D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh Petrescu : Cytosolic Calcium Dynamics and Smooth Muscle Contraction (II) : Reticular Calcium Fluxes ... 665
Tania Rusu : Apoptosis - Basic Regulatory Mechanism of Bone Remodeling 674
Andra Teodor, D. Teodor, V. Luca : Posibilities and Limits of Antiretroviral Actual Therapy ... 680
Georgiana Russu, A.G. Dimitriu : The Assessment of Left Ventricular Function in Cardiac and Extracardiac Disorders in Children 684
Carmen Grigoriu, Doina Butcovan, V. Astărăstoae : Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia 690
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Alina Burdujan : Actualities Regarding the Degenerative Valvular Heart Disease 696
Şt. Georgescu, E. Târcoveanu : Treatment of Esophageal Achalasia 702
Ecaterina Turtureanu-Hanganu : Emergency care : The Tumor Lysis Syndrome 705
Elena Mihaela Cărăuşu, L.L. Indrei, A. Păduraru, R. Andrei, C. Petrea : Role and Importance of Antidrug Educational Programs in Preventing Toxicomania in Adolescents 712

ORIGINAL PAPERS

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasievici : Detection of Lymph Nodes Micrometastasis Using Immunohistochemistry for Citokeratin 8 720
Maria Sultana Mihailovici, M. Danciu, S. Teleman, C. Stanciu, Mărioara Stan, Gh. Bălan, Anca Potoroacă : Diagnosis of Gastric Cancer on Endobiopsies Using the WHO Classification 725
Elena Toader, Iuliana Taraşi : Clinical and Epidemiological Aspects in Patients with colorectal Cancer (CCR) 730
D. Negru, Irina Negru, C. Pricop, C. Novac, C. Daniil : Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract - Staging by Computed Tomography 736
Gh. Petrescu, M. Costuleanu, Simona Mihaela Slătineanu, Natalia Costuleanu, Dana Luiza Cernucan : Pepstatin A is Inducing Contractile Effects on Isolated Rat Aorta Rings 741
Elena Strobescu, Mariana Graur : The Cardiovascular Reflex Tests in Autonomic Cardiac Neuropathy Diagnosis 746
Adriana Stanciu, Alina Floarea-Strat : Knodell and Metavir Scoring Systems - Advantages and Limits 753
Georgeta Nataşa Macovei, H. Varlam, D.Şt. Antohe : Morphometrical Analyze of the Middle Cerebral Artery System at the 13-15 Weeks Fetuses 757
Camelia Bogdănici : Pediatric Ocular Trauma 762
E. Târcoveanu, Oana Epure, Fl. Zugun, C. Bradea, R. Moldovan : Male Gender - Difficulty Factor in Cholecystectomies for Cholelithiasis 768
S.N. Romedea, S. Luncă, C. Moroşanu, Şt. Mihalache : Diaphragmatic Blunt Injuries 773

Doina Felea, Luciana Mihăilescu, Silvia Mătăsaru, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoaneta Petroaie, Silvia Nistor: Recurrent Abdominal Pain and Genital Diseases in Young Girls 777
Elena Butnaru, Cornelia Mircea, Luminiţa Agoroaei, Daniela Ilcenco, Maria Proca: Variation of Carboxiheamoglobin and of Thiocyanates in Smokers 782
Odetta Duma: Road Accidents Morbidity and Mortality in District of Vrancea 787
L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu, C.B. Mihăilă, Iolanda Foia: Cognitive Level and Behaviour in Nutritional Health Education in a Group of Parents 792
O. Bredeţean, Al.D. Ciochină, Gh. Iacob, Cristina-Daniela Dimitriu, S. Teleman, P.D. Popa: Preclinical Assay on a Magnetic Carrier Type Ferrofluid 796
Florenţa Gherase, M.D. Pavelescu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu: The Experimental Evaluation Regarding Analgesic Activity of Some Extracts Isolated from *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. 801
Anişoara Hriscu, Florenţa Gherase, Veronica Năstase, E. Hriscu: An Experimental Study of Tolerance to Benzodiazepines 806

CASE REPORTS

Cătălina Arsenescu, Doina Butcovan, M. Rotar, G.I.M. Georgescu: Cardiac Consequences of the Systemic Lupus Erythematosus Therapy with Corticosteroids. Morphological Study 812
Al. Grigorovici, V. Gavrilovici, R. Popa: Thoracoscopic Sympathectomy for Upper Limb Ischemic Disease 817
F. Mitu, Sânziana Lovin, Cristina Rusu, Magda Mitu, T. Georgescu, G.I. Pandele, M. Covic: Osler-Weber-Rendu Disease: An example of a Family Clustering in a Genetic Disorder 820
Ioana Dana Alexa, Irina Ligia Mihalache, Larisa Panaghiu, Florentina Palade: Chronic Lead Poisining - A "Forgotten" Cause of Anemia 825
Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, Gr. Tinică, E. Sandică, Cleopatra Borza, Monica Neamţu, G.I.M. Georgescu: Two Cases of Marfan Syndrome 829
Cristina Rusu, M. Voloşciuc, M. Covic: Two Cases of Lowe Syndrome 836
Cr. Lupaşcu, Liliana Prescorniţă, Gabriela Cucu, C. Lupaşcu: Rare Sites of Hydatic Cyst 841

TEHNIQUES AND METHODS

V.L: Drug: Wireless Capsule Endoscopy - A Novel Techiques for Visualising the Gut 845
C. Lupaşcu, A. Tabib, Cr. Lupaşcu, Daniela Beldiman: Proposal for Macroscopic Examination of the Heart, of the Great Vessels and of the Lungs in Forensic Pathology 848
C. Novac, C. Pricop, D. Negru, V. Gheorghiu, Irina Negru: The Role of Intravenous Urography in the Diagnosis of Urinary Tract Lythiasis in the Era of New Therapeutical Methods 851

EXAMS

E. Târcoveanu: Clinical Examination in Surgery 856

IN MEMORIAM

Prof. dr. doc. Alexandrina Gaiginschi 868

INDEX

Author Index 871
Key Words Index 873

***

News 664, 673, 683, 689, 695, 701, 704, 719, 724, 729, 752, 756, 761, 767, 805, 811, 819, 828, 835, 840, 844

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

EDITORIAL

MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI (EBM) O SOLUŢIE IDEALĂ SAU O IDEOLOGIE LA MODĂ ?

A trecut peste un deceniu de la începutul a ceea ce adesea se numeşte *era medicinii bazate pe dovezi*. Denumit în engleză *evidence-based medicine* şi circulând mai frecvent sub forma abrevierii *EBM*, noul curent s-a conturat în anul 1991, datorită grupului condus de *Gordon Guyatt* de la *Universitatea Mc Master* din *Canada*, ulterior iniţiativa fiind preluată de *David Sackett* de la *Universitatea Oxford* din *Marea Britanie* şi de *Bryan Haynes* de la *Universitatea Mc Master* din *Canada*. Este interesant că tot în *America de Nord*, la începutul secolului al XX-lea, s-au conturat ideile de bază asupra învăţământului medical în ceea ce se denumea încă de pe atunci, era medicinii ştiinţifice. De atunci au fost definite şi acceptate cele două etape esenţiale ale formării medicului, învăţământul preclinic (*basic* în engl., *fondamental* în fr.) şi clinic. Acest sistem a devenit universal în facultăţile de medicină, deşi, în mod particular în ultimele două decenii s-au încercat şi uneori au fost adoptate, soluţii noi de tip învăţământ modular (îndeosebi pentru anii terminali) sau, mai nou, învăţământul aşa-numit transversal, suficient de complex, dar adoptat în unele facultăţi. Concomitent cu aceste modificări, care ţintesc structura învăţământului, au fost efectuate schimbări profunde de conţinut, au apărut numeroase discipline noi, îndeosebi datorită revoluţiei cunoaşterii din domeniul biologiei moleculare, iar o serie de obiecte « clasice » şi-au modificat radical conţinutul. Dar evoluţia cea mai profundă s-a produs în învăţământul post-universitar, de la programele de pregătire pentru fiecare specializare, până la consolidarea, prin educaţia medicală continuă a unei soluţii pentru acea deviză, veche, dar inoperantă, pentru că era prea generală : "*medicina reprezintă un studiu pentru toată viaţa*". Să nu uităm nici rezultatele, obţinute de grupurile de consens, care reuşesc adesea să includă în mod raţional în practica medicală progresele certe din diferite domenii ale medicinii.

Cu toate acestea, creşterea şi reînnoirea rapidă a datelor noi de interes în practica medicală a depăşit, cu certitudine, capacitatea de difuziune a căilor tradiţionale de achiziţie şi de transmitere a cunoştinţelor medicale. Numai în banca de date MEDLINE sunt recenzate lunar peste 30000 de articole. Nici în cazul concentrării asupra unui număr limitat de subiecte documentarea nu este mai simplă, pentru că, de exemplu, numai asupra bolii Alzheimer au apărut în ultimii 3 ani peste 23000 articole.

În aceste condiţii, fondatorii EBM contestă modele consacrate de învăţământ medical, care devine rapid învechit, după cum afirmă ***David Sackett*, *"cu un conţinut demodat al cărţilor noastre şi al revistelor bruioane şi dezorganizate"***. La rândul său, ***Bryan Haynes*** este încă şi mai sever : ***"pentru medicul clinician care încearcă de bine de rău să aducă la zi cunoştinţele sale, revistele medicale nu oferă decât o raţie slabă : câteva fărâme pierdute într-o masă de material non medical, mergând de la studii preclinice în laborator digerabile doar de cercetători, la o amestecătură indigestă de studii clinice preliminare"***. Trebuie să recunoaştem că în aceste cuvinte, chiar dacă autorul îşi formulează opinia extrem de tranşant, este cuprins şi suficient adevăr. De aici raţiunea necesităţii EBM enunţată de către fondatorii curentului : a oferi medicului practician mijloacele pentru exploatarea datelor ştiinţifice cel mai bine validate în scopul rezolvării problemelor diagnostice sau terapeutice întâlnite în practica sa profesională. Adepţii EBM minimalizează importanţa intuiţiei, a experienţei clinice neorganizate, individuale şi a raţionamentului fiziopatologic ca baze suficiente pentru decizia clinică şi privilegiază rezultatele obţinute prin cercetarea clinică. Practica EBM impune medicului să fie capabil de o evaluare critică a literaturii, aplicând reguli precise pentru analiza acesteia. ***Lectura critică a articolelor medicale*** devine o competenţă obligatorie a medicului.

În scurt timp, în consacrarea EMB s-au implicat numeroase grupuri, cel mai activ fiind *Cochrane Collaboration*, o organizaţie internaţională care regrupează circa 30 de centre (http : // hirn.mcmaster.ca/cochrane/ default.htm). Mai multe ţări, îndeosebi *Olanda*, au finanţat programe costisitoare, pentru dezvoltarea EBM. Au apărut reviste specializate în EBM, iar o serie de reviste medicale internaţionale de prim rang (ca *BMJ*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine* ş.a.) au publicat şi publică treceri în revistă şi meta-analize. După cum, au apărut şi apar mereu cărţi având ca subiect iniţierea şi instruirea în materie de EBM, ca şi dicţionare-glosare conţinând termenii de bază din domeniu. Astfel încât, după un deceniu numărul de referinţe având ca subiect EBM depăşeşte 140 000 şi creşte mereu. Cea mai importantă resursă documentară în materie de EBM, *Cochrane Library* oferă în prezent un CD-ROM compozit cu 600 reviste *in extenso* şi peste 250000 referinţe bibliografice de studii clinice comparative. Tehnicile practice de gestiune a informaţiei devin tot mai importante, ca şi elaborarea unei strategii de căutare. Medicul practician (clinicianul) în calitate de „consumator fidel" care efectuează propriile sale căutări, trebuie să colaboreze şi cu un documentarist, dezvoltându-şi împreună competenţele în materie de informaţie. O informaţie indispensabilă de-a lungul vieţii profesionale a medicului pentru a susţine şi, îndeosebi, pentru a ameliora luarea deciziei clinice.

Nu ştim exact cât de productive au fost ideile de bază ale fondatorilor EBM în practica medicală, dar este vizibil faptul că între timp ideologia EBM s-a complicat. Astfel încât, medicii practicieni care ar trebui să aibă acces la date cât mai clare asupra asimilării EBM în practica clinică pot constata că literatura asupra subiectului este prolixă. Nişte principii clare, bine argumentate, s-au transformat într-o doctrină extrem de elaborată şi sunt pe cale să apară specialişti în EBM, care într-un limbaj suficient de elaborat (şi chiar criptic) mai ales în ceea ce priveşte procedeele statistice, încearcă să propage noul curent. În opinia noastră, ar fi mai cu folos şi cu răsfrângeri pozitive în practica medicală curentă găsirea unei formule adecvate în cadrul educaţiei medicale continue. Chiar în cazul tinerilor, care sunt cei mai receptivi la noutăţi şi, în general, la schimbare, asimilarea EBM pare o „complicaţie", generatoare de dificultăţi. Iată, de exemplu, introducerea la concursul de internat din Franţa a probei denumită *lectura critică a unui articol ştiinţific* (am avut ocazia să o constat) a stârnit o serioasă îngrijorare printre tineri. Imediat a apărut aproape un sistem de meditaţii, este drept, nedominat de interese pecuniare, în cadrul căruia medici care au deprins misterele *grilelor de lectură* iniţiază pe confraţii tineri. Cea mai „populară" grilă de lectură este denumită prin acronimul READER (de la *relevance*, *education*, *applicability*, *discrimination*, *evaluation*, *reaction*).

Pe lângă medicii practicieni, care conform EBM trebuie să recurgă la studiul literaturii publicate pentru a găsi lucrările cele mai bune destinate rezolvării problemelor de diagnostic sau terapeutică, o altă „ţintă" este reprezentată de *revistele medicale*. Acestea trebuie să publice, în acord cu dezideratele EBM, articole care conţin probe în raport cu practica medicală. Probele se obţin, în esenţă, prin studii randomizate şi o meta-analiză riguroasă.

În funcţie de calitatea probelor au început să apară discriminări şi clasificări ale surselor de documentare raportate la exigenţele EBM. Iată cum se profilează două categorii de surse :

Surse bibliografice principale ;

Surse bibliografice complementare (pg. 657).

Era normal ca noile exigenţe să declanşeze reacţii în redacţiile revistelor medicale, unele fiind, datorită prestigiului şi tradiţiei, adevărate instituţii. Se afirmă că imperativele EBM au generat o nouă perioadă de intoleranţă în publicaţiile medicale. Unul dintre cei mai autorizaţi observatori ai ideologiei EBM, ***R. Horton***, editor şef al faimoasei reviste ***The Lancet*** observa recent : ***„‹Ştiinţa› care constă în generarea de certitudini clinice se bazează în mare parte pe validitatea studiilor randomizate. Scopul acestui gen de studii constă în testarea a două sau a mai multe strategii clinice diferite. Preselecţionaţi după criterii bine definite, pacienţii sunt desemnaţi prin hazard pentru a urma unul unul sau altul dintre tratamentele experimentate. După un anumit interval de timp pre-definit, sunt efectuate analize pentru a compara rezultatele obţinute pe diferite grupe de pacienţi. Pentru apărătorii EBM, studiile randomizate sunt ceea ce este gena în biologia moleculară : unitatea ireductibilă a adevărului din care decurg toate celelalte adevăruri". „Anumiţi partizani ai studiului randomizat merg atât de departe cu zelul, încât au pierdut întregul simţ critic împotriva acestei abordări metodologice şi nu iau în considerare nici cel mai mic compromis cu cei care acordă încă o anumită valoare cercetării de laborator sau altor forme de cercetare clinică"*.** Acest citat lung, dar edificator, a fost cuprins în ***Conferinţa Guggenheim*** pe care ***R. Horton*** a prezentat-o în 1998 la ***Societatea elveţiană de istorie medicală şi de istorie naturală***, la ***Lugano***, în septembrie 1998. Conţinutul integral al conferinţei a fost publicat în revistea ***Médicine & Hygiene*** **1999 ; 57 : 2162-2172** sub titlul ***"Les cafés vont-ils fermer ? Histoire de l'intolérance dans les journaux"*.** Este cel mai interesant şi substanţial articol pe care l-am citit asupra evaluării critice a ideologiei EBM.

Surse bibliografice principale

Am J Med
Am J Obstet Gynecol
Am J Psychiatry
Am J Surg
Ann Intern Med
Ann Surg
Arch Dis Child
Arch Gen Psychiatry
Arch Intern Med
Arch Pediatr Adolesc Med
Arch Surg
Arthritis Rheum
BMJ
Br J Gen Pract
Br J Obstet Gynecol
Br J Surg J Gen Intern Med
Circulation
Clin Pediatr
Cochrane Library
Diabetes Care
Hypertension
JAMA
J Am Board Fam Pract
J Am Coll Surg
J Gen Intern Med
J Intern Med
J Neurol Neurosurg
Psychiatry
J Pediatr
J Vasc Surg
Lancet
N Engl J Med
Obstet Gynecol
Pediatrics
Surgery

Surse bibliografice complementare

Acta Obstet Gynecol Scan
Age Ageing
Am J Cardiol
Am J Public Health
Am J Respir Crit Care Med
Ann Emerg Med
Ann Med Crit Care Med
Arch Fam Med
Arch Neurol
Br J Psychiatry
Br J Rheumatol
Can Med Assoc J
Chest
Clin Invest Med
Crit Care Med
Fertil Steril
Gastroenterology
Gut
Heart (ex. Br Heart J)
J Am Coll Cardiol
J Am Geriatr Soc
J Clin Epidemiol
J Fam Pract
J Infect Dis
Med Care
Med J Aust
Neurology
Pain
Spine
Stroke
Thorax

Fără să încercăm un bilanţ (este imposibil) al rezultatelor practicii EBM, se poate afirma că sunt demne de interes îndeosebi rezultatele din domeniul terapeuticii. Predilecţia pentru obţinerea probelor în terapeutică pe baza meta-analizei ţine înainte de toate de prestigiul terapeuticii, dar şi de faptul că în cercetarea clinică acest domeniu asigură cel mai ridicat nivel de fiabilitate şi de generalizare ştiinţifică.

Criticile EBM sunt uneori generate de condamnarea de către partizanii noii direcţii a medicilor ataşaţi practicilor tradiţionale. Recursul sistematic la meta-analiză reprezintă, de asemenea, obiectul unor critici severe. Acest procedeu este dificil, atât în ceea ce priveşte selecţia studiilor, cât şi în plan strict statistic.

Perspective ? Foarte probabil EBM marchează o etapă majoră în evoluţia medicinii, necesară intrării sale în era informaţiei. Perimarea rapidă a cunoştinţelor medicale impune găsirea unor procedee suple şi eficiente de aducere la zi a complexelor procedee diagnostice şi terapeutice. Pe de altă parte, medicul trebuie să ia în considerare faptul că, până la urmă, trebuie să facă faţă unei enorme cantităţi de informaţii noi, care au început să-i fie comunicate aproape în timp real prin reţelele informatice. În absenţa unei metodologii de evaluare a informaţiei, chiar a unui sistem de control, există riscul real de dezvoltare a unor practici anarhice, uneori chiar periculoase pentru sănătatea pacienţilor. Este EBM o soluţie ideală de prevenire a acestui risc ? Oricum este singura soluţie fundamentată, dar pentru a observa clar efectele sale în practica medicală, „ideologia" EBM trebuie asimilată corect şi inclusă în gândirea medicului practician. Poate, totuşi, fără contestarea totală a experienţei clinice şi a raţionamentului fiziopatologic.

În fine, EMB generează uneori şi umor. Pentru calitatea umorului care îndeamnă la reflecţie, cităm o referinţă : Isaacs D, Fitzgerald D : *Seven alternatives to evidence-based medicine*. *BMJ* 1999 ; 319 : 1618, republicat şi în

EBM Journal (ediţia franceză) 2000 ; no 20 : 9, sub titlul *Sept alternatives a la médecine fondée sur les niveaux de preuve (evidence-based medicine).* Traducem întocmai ceea ce poate constitui motivaţia studiului : *„Deciziile clinice trebuie, în toată măsura posibilului, să fie fondate pe niveluri de probe : aceasta este dogma actualmente în vigoare* (sunt citate două referinţe : *Evidence-based Medicine : a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA* 1992 ; 268 : 2420-2425 ; Rosemberg W, Donald A. *Evidence based medicine : an approach to clinical problem solving. BMJ* 1995 ; 310 : 1122-1126). *Înainte de orice decizie, noi suntem deci rugaţi să regrupăm totalitatea probelor comparative randomizate într-o meta-analiză gigantică şi să extragem un raport de cote combinate. Astfel fac medicii, chirurgii şi asistentele, este bine cunoscut ; în curând şi juriştii vor proceda la fel* (se citează o referinţă cu privire la jurişti, n.n.). *Dar ce este de făcut când lipsesc elementele de probă ştiinţifică pe baza cărora trebuie să ne fundamentăm deciziile noastre clinice ?"*

În conformitate cu rigorile EBM, autorii au solicitat colegilor lor dintr-un spital universitar să răspundă cum rezolvă o problemă clinică în absenţa unui studiu comparativ randomizat şi, deci, fără să dispună de vreo probă solidă. Evident, chestionarul este imaginar, dar „răspunsurile" primite sunt spirituale. În relaţie cu modul de „exprimare" clinică a diferitelor tipuri de personalităţi, autorii disting :

1) Eminence based-medicine sau *Medicina bazată pe pre-eminenţă* (evident ... de la *Eminenţa Sa*) : Cu cât gradul profesional este mai ridicat, cu atât confratele acordă mai puţină importanţă unor lucruri atât de banale ca nivelurile de probă. Experienţa, se pare, face mai mult decât toate probele. Aceşti confraţi au o încredere emoţionantă în experienţa clinică despre care s-a spus că ea constă în *„a repeta aceleaşi erori, cu o încredere crescândă, timp de un număr impresionant de ani (...)".*

2) Vehemence-based medicine sau *Medicina bazată pe vehemenţă* – Volumul sonor înlocuieşte în acest caz nivelurile de probă ; este vorba de o tehnică eficientă pentru a intimida colegii timoraţi şi de a convinge pe cei apropiaţi de competenţa dumneavoastră.

3) Eloquence-based medicine sau *Medicina bazată pe elocinţă* – Aici, bronzarea perpetuă, o floare la butonieră, cravata de mătase, costumul Armani şi discursul trebuie să atingă acelaşi nivel de perfecţiune fermecătoare. Eleganţa vestimentaţiei şi elocinţa verbală sunt succedanee puternice ale nivelurilor de probă.

4) Providence-based medicine sau *Medicina bazată pe providenţă* – Când un medic curant nu are nici o idee despre ceea ce trebuie să mai facă, i se poate părea preferabil să încredinţeze decizia celui Atot-Puternic (...).

5) Diffidence-based medicine sau *Medicina bazată pe indecizie* – Când întâlnesc o problemă, anumiţi practicieni caută o soluţie. Alţii nu văd decât problema. Conştiinţa sa pesimistă incită medicul care nu are încredere în sine să nu facă nimic, ceea ce – se înţelege – este de preferat atitudinii de a face ceva, din motive de amor propriu.

6) Nervousnes - based medicine sau *Medicina bazată pe teamă*. Frica de reproş, sau chiar de un proces, stimulează puternic excesul de investigaţii şi de tratamente. Într-o atmosferă în care domină fobia juridică (reală în SUA, n.n.).

„În absenţa elementelor de probă (ştiinţifică), conchid autorii, practicianul dispune de o multitudine de opţiuni. Ceea ce explică de ce medicina este atât o Artă, cât şi o Ştiinţă". Un umor care poate induce reflecţie, implicit deoarece aşa cum ne aduce aminte un vechi adagio : *Ridendo castigat mores*. Dar şi pentru că în cea mai nobilă artă este necesară mai multă rigoare, acesta fiind, probabil, principalul mesaj al EBM.

Prof. dr. Valeriu RUSU
Redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ACTUALITĂŢI

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ŞI DIFICULTĂŢI METODOLOGICE ÎN STABILIREA RELAŢIEI CAUZALE ÎNTRE ACCIDENTUL CERNOBÂL ŞI CANCER

A. Ivan, Doina Azoicăi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Catedra de Epidemiologie

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND METHODOLOGICAL DIFFICULTIES IN ESTABLISHING THE CAUSAL RELATIONSHIP OF CHERNOBYL NUCLEAR ACCIDENT WITH CANCER (Abstract). The epidemiological, etiologic and clinical polymorphism of the morbid states, those accounted by radioactivity included, create major obstacles in the standardization of the methods for assessing the incidence of some diseases and their lethality. The many risk factors that can associate to radiations from various sources make the epidemiological data difficult to evaluate. The Chernobyl nuclear accident has revived the concerns and research in the field of prevention, early diagnosis and intervention of the effects of nuclear radiations by development of comparative, spatial and temporal, researches based on standardized methods, thus comparable results being provided. In Romania, the multidisciplinary epidemiological researches on the effects of Chernobyl accident upon health are still limited, and consequently insignificant for global conclusions. Key words : CHERNOBYL NUCLEAR ACCIDENT, NUCLEAR RADIATIONS, MULTIDISCIPLINARITY EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES, STANDARDIZED METHODS

Industrializarea, proces extrem de complex, cu o diversitate şi o mobilitate extraordinară a tehnologiilor, a marcat ultimele decade ale secolului al XVII-lea şi întreg secolul XVIII şi a pus bazele declanşării revoluţiei tehnico-ştiinţifice care, cu o viteză nebănuită, a schimbat faţa lumii. Beneficiile, de mare valoare, ale acestei revoluţii care se află în desfăşurare nestăvilită sunt însoţite, din nefericire, de numeroase, variate şi tot mai puternice agresiuni şi reacţii adverse care constituie etiologia unei patologii de largă cuprindere populaţională, cu deosebit de grave implicaţii medicale şi economice (5).

Industrializarea şi urbanizarea generată de aceasta au determinat dublarea consumului de energie la fiecare 8-10 ani. Astfel a apărut "setea" permanentă de energie care nu mai putea fi "potolită" prin utilizarea cărbunelui fosil, a petrolului şi gazelor naturale, impunându-se intrarea "glorioasă" în arenă a energiei atomului. Electricitatea generată de cele peste 500 de centrale nucleare din peste 30 de ţări nu acoperă decât aproximativ 20% din necesar. Rezervele mondiale de uraniu sunt însă suficiente pentru a propulsa civilizaţia şi în al III-lea mileniu.

Sănătatea omului devine tot mai ameninţată de existenţa unui număr atât de mare de surse producătoare de radionuclizi care se adaugă celor rezultate din rocile radioactive, anumite activităţi industriale, militare, medicale, manipularea şi depozitarea reziduurilor etc. (5,17)(fig. 1, 2).

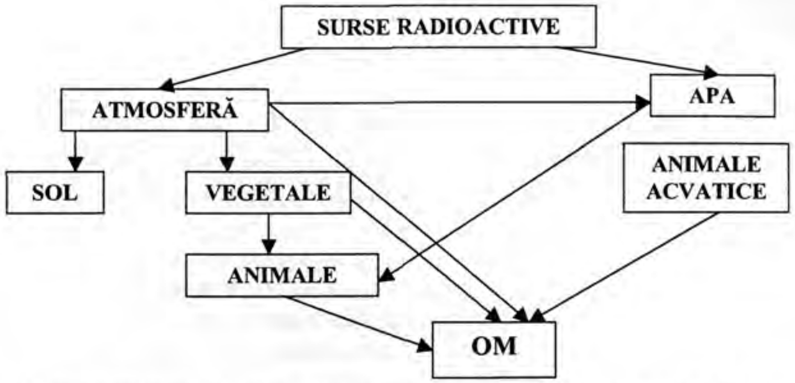


Fig.1. Schema contaminării complexe a omului cu substanţe radioactive (J. Lederer, 1971)

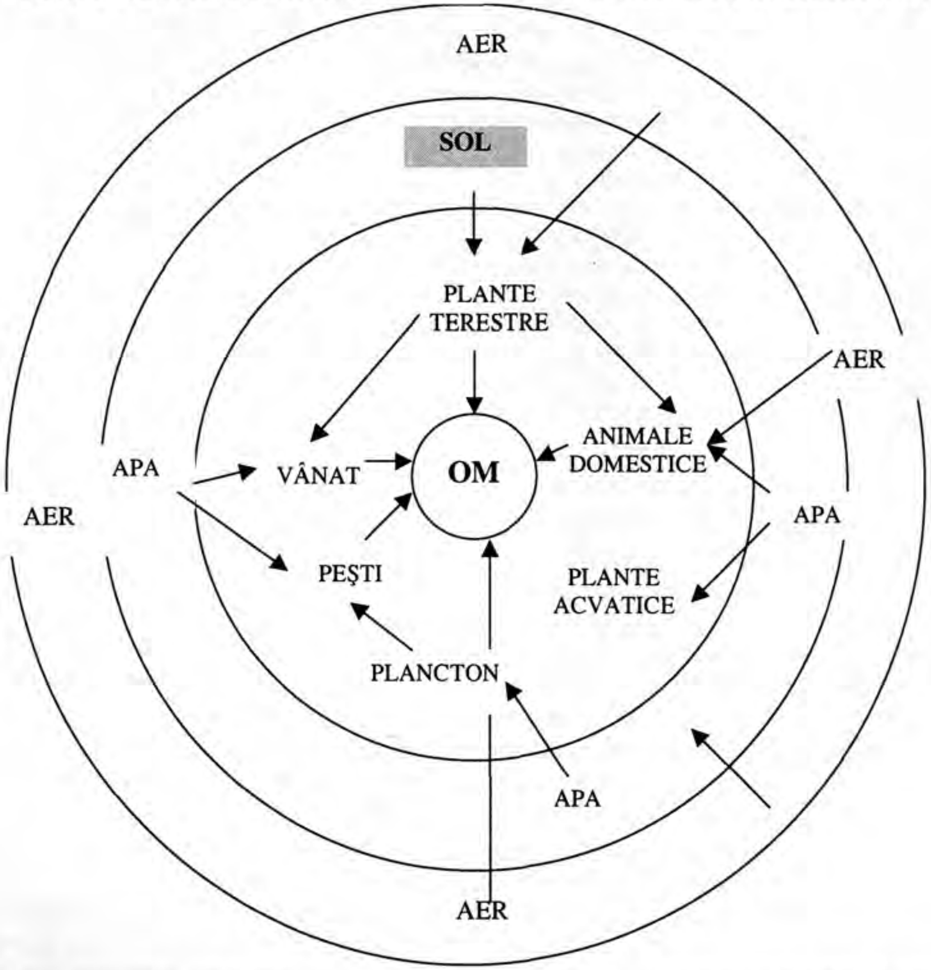


Fig. 2. Circulaţia substanţelor radioactive în natură şi riscul contaminării omului (Gh. Zamfir, 1974).

ACCIDENTUL DE LA CERNOBÂL ŞI SĂNĂTATEA POPULAŢIONALĂ

Explozia reactorului 4 de la Centrala nucleară - Cernobâl, din Ucraina, în noaptea de 25-26 aprilie 1986, a readus în atenţie riscurile pentru sănătatea globală create de diverse tipuri de utilizări şi manipulări ale materialelor radioactive.

Retrospectiv, s-au reevaluat datele clinico-epidemiologice privind impactul asupra sănătăţii prin efectele acute ("deterministic effects"), tardive cu transfer ereditar ("stochastic effects") şi psihologice.

În ultimul deceniu s-au repus în discuţie rezultatele studiilor privind bombardamentele atomice de la Hiroshima şi Nagasaki în The Joint Japanese-American Study care continuă şi astăzi în cadrul The Radiation Effects Research Foundation, pentru a clarifica şi înţelege complexitatea efectelor radiaţiilor asupra sănătăţii omului. De asemenea, s-au introdus în cercetări epidemiologice retrospective datele legate de primul test atomic efectuat, în 1949, de Rusia, în regiunea Semipalatinsk cu expunerea a peste 25.000 de persoane la acţiunea unor doze cu risc de radionuclizi; seria de teste atomice efectuate în 1940-1950 lângă Celiabinsk, în sudul Munţilor Urali, cu expunerea a mii de muncitori şi a populaţiei generale; experienţele atomice în atmosferă, efectuate în Nevada, în perioada 1950-1962, care au lăsat puţine zone din S.U.A. necontaminate, cu concentraţii de 3-4 ori mai mari decât cele de la Cernobâl şi numeroasele accidente, cu gravitate variabilă, produse în centrale atomo-electrice sau alte instalaţii emiţătoare de radiaţii, din variate zone geografice (7,15,21).

Accidentul de la Cernobâl ("AC") a revigorat preocupările pentru cercetări epidemiologice multidisciplinare folosind ca indicatori de evaluare: morbiditatea şi mortalitatea prin cancer, leucemie, malformaţii congenitale şi alte afecţiuni. Metoda comparativ-epidemiologică, retroprospectivă, folosită în studiul efectelor "AC", a luat ca repere situaţia globală mondială a cancerului. Astfel, în anul 2000, s-au raportat peste 10 milioane de noi cazuri, exclusiv melanomul cutanat, ceea ce înseamnă o dublare faţă de 1970 (8,10,14).

În ultimul secol, la fiecare 10 ani, s-a constatat o creştere semnificativă a numărului de cazuri de cancer, atât în ţările dezvoltate cât şi în cele în curs de dezvoltare (1975: 5,9 mil.; 1980: 6,4; 1985: 7,6; 1990: 8,4; 2000: 10,3). La bărbaţi, într-un deceniu, valorile incidenţei cancerului pulmonar au crescut cu 44%, urmat de cel colorectal, prostată, vezică urinară, melanom şi limfomul non-Hodgkin. La femei, în acelaşi interval, incidenţa cancerului de sân a crescut cu 33%, urmat de cel al cavităţii orale, colorectal, limfoame; cancerul pulmonar a înregistrat într-un deceniu, o creştere a incidenţei cu 73% datorită răspândirii tabagismului printre femei (20,21).

TABELUL I

Incidenţa cazurilor de cancer tiroidian la copii, în unele regiuni din Belarus, Ucraina şi Rusia, în perioada 1981-1994 (19)

Ţara/Regiunea	1981-1985		1986-1990		1991-1994	
	Nr.	1/milion	Nr.	1/milion	Nr.	1/milion
Belarus	3	0,3	47	4,0	286	30,6
- Gomel	1	0,5	21	10,5	143	96,4
Ucraina	25	0,5	60	1,1	149	3,4
- 5 regiuni din nord	1	0,1	21	2,0	97	11,5
Rusia - regiunile Briansk şi Kaluga	0	0	3	1,2	20	10,0

Melanomul malign cutanat este predominant la albi, cu o incidenţă variabilă cu zona geografică (albii din Australia, zona ecuatorială : 40 %ooo loc./an ; creşteri ale valorilor medii anuale cu 6% în ţările nordice, 7% în Noua Zeelandă, 11% la evreii din Israel şi 3% la bărbaţii afro-americani)(20).

Evaluările clinico-epidemiologice şi de laborator realizate în zilele şi săptămânile post - “AC”, pentru a determina efectele acute au fost urmate de numeroase cercetări privind efectele tardive, iar cele mai multe dintre acestea fac referiri la creşterea incidenţei şi prevalenţei cazurilor de cancer tiroidian (4,6,8)(Tab. I).

În 1990 a fost elaborat The International Chernobyl Project care a luat în studiu loturi de 2000 - 50.000 de persoane din 7 localităţi contaminate radioactiv şi 6 loturi pentru control. După un an de zile, evaluările nu au depistat nici o creştere a valorii indicatorilor de morbiditate şi mortalitate. Din cercetări anterioare, cancerul tiroidian după iradiere externă apare după 6-8 ani, iar variate tulburări tiroidiene, după 4-5 ani. În 1995, OMS a lansat The International Programme on the Health Effects of the Chernobyl Accident (IPHECA) pentru evaluarea “excesului de morbiditate” în Europa post-“AC” evidenţiind o creştere pentru toate cancerele, de 0,01% faţă de “incidenţa naturală” pe termen lung (9).

Prognoza estimativă realizată, prin cercetări epidemiologice, pentru următorii 30 de ani, în Belarus, nordul Ucrainei, regiunile Briansk şi Kaluga, din F. Rusă a indicat o incidenţă a cancerului tiroidian cu o creştere, la copiii expuşi la vârsta de 0-14 ani, cu 5% şi la adulţi 0,9% ; prognoza excesului defectelor genetice, în următoarele două generaţii a stabilit valori de 0,015%, iar pentru cancere, în zonele expuse, de 0,5%.

Cancerul tiroidian va continua să predomine, în special, la persoanele care, în momentul “AC”, aveau vârsta de 1-4 ani. Astfel, anchetele clinico-epidemiologice retrospective efectuate în Belarus au înregistrat, în perioada 1979-1986, 5 cazuri de cancer tiroidian, în 1986-1989, 2-6 cazuri anual, în 1990, 29 ; 1991, 55 ; 1992, 67 ; 1994, > 300 (1,3,16).

În 5 studii epidemiologice efectuate sub egida OMS, privind incidenţa aberaţiilor cromosomiale la populaţia din regiunile contaminate, comparativ cu alte zone din Europa, s-au înregistrat date neconcludente ; în majoritate, acestea nu susţin existenţa unor relaţii cauzale iar, odată cu trecerea timpului, aberaţiile cromosomiale sunt reversibile (2,11).

Cercetările epidemiologice retrospective efectuate de The National Cancer Institute şi The National Academy of Sciences au relevat că experienţele atomice din Nevada au determinat creşterea semnificativă a incidenţei CT la adulţii expuşi la vârsta copilăriei dar “AC” nu poate fi incriminat ca fiind singura cauză a creşterii incidenţei CT la copiii expuşi. De aceea, sunt necesare cercetări epidemiologice pe termen lung şi foarte lung, de peste 40 de ani, pentru ca să se identifice noi markeri la nivel molecular ca semnale care să dovedească că numai radiaţiile sunt cauza CT iar la nivel planetar, pe termen lung, trebuie identificate toate sursele de radiaţii cancerigene.

Rezultatele a 15 proiecte de cercetare epidemiologică, clinică şi de biologie moleculară privind CT post-“AC” au fost analizate în 1997, la San-Miniato, Italia, unde 50 de specialişti din Uniunea Europeană şi fosta URSS au pus accent pe prevenţie în Europa Occidentală şi America de Nord unde proporţii semnificative din consumul de electricitate provin din surse nucleare (13).

La 10 ani de la “AC”, Sali D. et al. (12) au evidenţiat în concluziile lor că în afară de ţările din fosta URSS direct implicate, nu s-au evidenţiat influenţe semnificative asupra sănătăţii populaţiei şi în ce priveşte incidenţa cancerului, inclusiv cel tiroidian.

De la “AC” şi până în prezent, s-au efectuat numeroase cercetări epidemiologice, complexe de către specialişti din diferite ţări europene, S.U.A. şi din Japonia, iar rezultatele şi concluziile au fost publicate în reviste ştiinţifice de înalt prestigiu (1,2, 3,9,12,16,19,20,21).

CONCLUZII

1. Sănătatea şi boala omului sunt stări extrem de complexe, marcate de numeroşi factori cu amprentă genetică sau dependenţi de natura existenţei umane.

2. Polimorfismul epidemiologic, etiologic şi clinic al stărilor morbide, inclusiv a celor puse pe seama radioactivităţii, crează dificultăţi majore în standardizarea metodelor de evaluare a incidenţei unor maladii şi a letalităţii induse de acestea.

3. Cancerul tiroidian apreciat ca indicator al efectelor radiaţiilor nucleare, alături de alte neoplazii şi variate perturbări ale stării de sănătate umană, prin incubaţia lor lungă, debutul necaracteristic, determină tolerare, ignorare şi insuficientă cooperare populaţională pentru prevenţie.

4. Existenţa multor factori de risc care se pot asocia radiaţiilor provenite din surse variate, cu potenţial cumulativ şi asociativ, crează dificultăţi în evaluarea datelor epidemiologice. Astfel, este dificil de explicat de ce, în fosta URSS, a crescut incidenţa cancerului tiroidian inclusiv după “AC”, comparativ cu S.U.A. deşi, în ambele zone geografice s-au efectuat experienţe nucleare în atmosferă la care apoi s-au asociat emanaţii de la variate surse radioactive.

5. “Accidentul Cernobâl” a revigorat cercetările şi preocupările pentru prevenţie, diagnostic precoce şi terapie în stadii incipiente ale efectelor radiaţiilor nucleare prin dezvoltarea cercetărilor epidemiologice comparative, spaţial şi temporal, cu metode standardizate şi, deci, cu rezultate comparabile.

6. În România, cercetările epidemiologice multidisciplinare privind impactul asupra sănătăţii produs de “AC” sunt încă limitate şi, deci, nesemnificative pentru concluzii globale.

7. Studiile epidemiologice prospective, colaborative, la nivel naţional şi internaţional, inclusiv de epidemiologie moleculară, pe durata a 30-40 de ani, vor putea răspunde la întrebarea dacă valorile în creştere ale incidenţei şi prevalenţei cancerului tiroidian şi ale altor perturbări ale sănătăţii persoanelor expuse radiaţiilor nucleare la vârsta copilăriei pot fi atribuite numai acestora sau poate fi incriminată şi intervenţia asociativă a unor factori geo-climatici şi socio-economici ce modelează receptivitatea.

BIBLIOGRAFIE

1. Bleuer J.P., Averkin Y.I., Okeanov A.E., Abelin T., The epidemiological situation of thyroid cancer in Belarus ; *Stem Cells*, 1997, 5, suppl. 2, 251-254.
2. Castronova F.P.jr., Teratogen update : radiation and Chernobyl ; *Teratology*, 1999, 60, 2, 100-106.
3. Heindenreich W.F., Kenigsberg J., Jacob P. et al., Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident, *Radiation Res*, 1999, 151, 5, 617-625.
4. Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksioutov M.A. et al., Mortality among the Chernobyl emergency markers : estimation of radiation risks ; *Health Physics*, 2001, 81, 5, 514-521.
5. Ivan A., Procesul epidemiologic în bolile netransmisibile, in : *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă* ; Ivan A. eds., Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 165-218.
6. Jacob P., Kenigsberg Y., Zvonova I. et al., Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Rusia, *Brit J Cancer*, 1999, 80, 9, 1461-1469.

7. Karaoglou A., Chadwick K.H., Health consequences of Chernobyl and other radiation accidents. Report on the European Union Cluster Contractor's workshop (San Miniato, Italy, 17-22 June, 1997), *Radiation and Environmental Biophysics*, 1998, 37, 1, 1-9.
8. Pacini F., Vorontsova T., Demidchik E.P. et al., Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occuring thyroid carcinoma in Italy and France, *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 11, 3563-3569.
9. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al., Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident, *Acta Paed*(suppl), 1999, 88, 433, 23-27.
10. Peterson L.E., Dreyer Z.E., Plon S.E. et al., Design and analysis of epidemiology studies of exces cancer among children exposed to Chernobyl radionuclides, *Stem Cells*, 1997, 15 (suppl 2), 211-230.
11. Robbins J., Dunn J.T., Bouville A. et al., Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the Chernobyl longterm follow-up study, *Thyroid*, 2001, 11, 5, 487-491.
12. Sali D., Cardis E., Sztanyik L. et al., Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former U.S.S.R.: a review, *Intern J Cancer*, 1996, 67, 3, 343-352.
13. Schwenn M.R., Brill A.B., Childhood cancer 10 years after the Chernobyl accident, *Curr Op Ped*, 1997, 9, 1, 51-54.
14. Shirahige Y., Ito M., Ashizawa K. et al., Childhood thyroid cancer: comparison of Japan and Belarus, *Endocrine J*, 1998, 45, 2, 203-209.
15. Takahashi T., Simon. S.L., Trott K.R. et al., A progress report of the Marshall Islands nationwide thyroid study: an international cooperative scientific study, *Tohokü J Experim Med*, 1999, 187, 4, 363-375.
16. Tuttle R.M., Becker D.V., The Chernobyl accident and its consequences: update at the millennium, *Sem Nuclear Med*, 2000, 30, 2, 133-140.
17. Zamfir Gh., Poluarea mediului cu substanţe persistente, *Rev Med Chir*, 1974, 1, 9-12.
18. Zimmerman D., Thyroid neoplasia in children, *Curr Op Ped*, 1997, 9, 4, 413-418.
19. *** Nuclear energy agency Chernobyl: ten years on radiological and health impact, 1996, www.nea.fr./htlm/rp/chernobyl.
20. *** Global burden of cancer, *Lancet*, 1997, 349 (suppl II), 23-26.
21. *** Chernobyl and public health, *BMJ*, 1998, March 28, 1-3.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL TIREOTOXICOZEI SECUNDARE TRATAMENTULUI CU AMIODARONĂ

Tratamentul cu amiodaronă se însoţeşte de încărcare cu iod, ceea ce afectează echilibrul tiroidian, producând tireotoxicoză sau hipotiroidism, în funcţie de aportul de iod alimentar al pacientului. Astfel, în zonele cu deficit de iod, cum sunt Marea Britanie şi Statele Unite ale Americii, 3% din pacienţii aflaţi sub tratament cronic cu amiodaronă dezvoltă tireotoxicoză. Oprirea tratamentului cu amiodaronă este de multe ori extrem de periculoasă, putând induce aritmii ameninţătoare pentru viaţă şi agravarea condiţiei cardiace. Chiar în cazurile în care oprirea tratamentului este posibilă, durata de semi-viaţă mare a amiodaronei (aproximativ 50 de zile) va influenţa funcţia tiroidei încă mult timp după aceea. Din aceste motive tratamentul tireotoxicozei induse de tratamentul cronic cu amiodaronă rămâne încă fără un răspuns satisfăcător. S-au încercat diverse scheme de tratament cu carbimazol sau propiltiouracil, variante extrem de atrăgătoare deoarece nu necesitau întreruperea tratamentului antiaritmic, cu rezultate încurajatoare. (Osman F., Franklyn J.A., Sheppard M.C., Gammage M.D., Successful Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis, *Circulation*, 2002, March 19).

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

DINAMICA CITOSOLICĂ A CALCIULUI ŞI CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED (II): FLUXURI DE CALCIU RETICULARE

D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu
Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

CYTOSOLIC CALCIUM DYNAMICS AND SMOOTH MUSCLE CONTRACTION (II): RETICULAR CALCIUM FLUXES (Abstract): The contractile status of smooth muscle depends upon cytosolic Ca^{2+}, the Ca^{2+}-sensitivity of actin-myosin interaction and various calcium-independent mechanisms. This second part of our overview is devoted to the complex involvement of endoplasmic reticulum in the cytosolic Ca^{2+} signals related to smooth muscle contractile activity, with a focus on the functional structure of reticular membrane proteins that ensure the respective Ca^{2+} fluxes. Ca^{2+} release is activated by cytosolic Ca^{2+}, involving reticular channels called inositol triphosphate receptors and ryanodine receptors. Beside calcium and inositol triphosphate, cyclic ADP-ribose and nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate have recently emerged as intracellular signals that activate Ca^{2+} release. The reticular Ca^{2+} pump is essential both for the control of cytosolic Ca^{2+} and for the preservation of reticular stores. **Key words**: SMOOTH MUSCLE, CALCIUM, CONTRACTION, IP3, RYANODINE, cADPR, NAADP, SERCA

CALCIUL RETICULAR ŞI CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED

În acest material sunt cuprinse date privind eliberarea Ca^{2+} reticular (Ca_r) şi date de structură funcţională a proteinelor din membrana reticulară ce asigură fluxurile de Ca^{2+}, completate cu unele implicaţii recente privind contractilitatea muşchiului neted (MN). Deşi în MN există diverse mecanisme ce modifică sensibilitatea aparatului contractil faţă de Ca^{2+}, factorul principal de care depinde statusul contractil rămâne Ca^{2+} din vecinătatea miofilamentelor. Creşterea Ca^{2+} citosolic (Ca_c) în vederea contracţiei se realizează prin influx şi prin eliberare din reticulul endoplasmic (RE). Pompa reticulară de Ca^{2+} (SERCA) este esenţială pentru controlul Ca_c, dar şi pentru restaurarea depozitelor reticulare, care presupune şi intrare dependentă de rezerve (detalii în partea a III-a ; fluxuri de calciu plasmalemale).

În cardiomiocite a fost pentru prima dată pusă în evidenţă (14) eliberarea Ca^{2+} din RE de către Ca_c crescut în urma intrării din exterior (*calcium-induced calcium release*; CICR), eliberare bazată pe canale reticulare numite receptori pentru ryanodină (RyR). Inozitol-trifosfatul (IP3) eliberează Ca^{2+} acţionând asupra unor receptori (InR) ce sunt, de asemenea, canale reticulare activate de Ca_c (fig. 1). RE prezinta un compartiment profund şi unul superficial, intim corelat funcţional cu plasmalema (detalii în partea I; semnale de calciu locale şi globale). Rezervele sensibile la IP3/ryanodină pot fi mai mult sau mai puţin suprapuse (22), fapt observat şi de către noi (41). În MN simpla creştere a Ca^{2+} submembranar prin influx este improbabil să declanşeze CICR (20). RE superficial influenţează contracţia MN nu numai prin simpla eliberare şi captare de Ca^{2+}, ca şi contribuţie la semnalul global, dar şi în sens opus, prin tamponarea influxului de Ca^{2+} şi prin eflux de K^+ dependent de Ca^{2+} (K_{Ca}), cu efect hiperpolarizant, la care s-a adăugat recent un mecanism independent de K_{Ca} (45).

În unele cazuri CICR şi RyR nu contribuie efectiv la creşterea Ca_c în MN ; RE acumulează Ca^{2+} tranzitoriu, restabilirea Ca_r implicând activitatea schimbului Na/Ca (5). Eliberarea reticulară este implicată în răspunsul contractil la agonişti dar şi la stimuli mecanici. Efectul contractil al stresului tangenţial este redus prin inactivarea RyR cu ryanodină sau prin scăderea rezervelor reticulare în urma blocării SERCA cu tapsigargină (43). Contracţia MN ca răspuns la întindere angajează şi eliberarea prin RyR, manifestată ca semnale locale şi chiar unde propagate, dar prezentă şi în mediu fără Ca^{2+} sau în condiţii de tamponare puternică a Ca_c, deci nebazată pe CICR (23).

Cunoştinţele generale despre canalele reticulare de Ca^{2+} pot fi rezumate astfel : deschise de creşterea Ca_c ; două tipuri (blocate de ryanodină într-o stare deschisă, respectiv activate de IP_3) ; modulate de Ca_r ; domeniile transmembranare (carboxi-terminal, C-t) asigură ancorarea în membrană şi funcţia de canal ; capul hidrofil (amino-terminal, N-t) conţine situsurile de legare pentru Ca^{2+} şi alţi factori reglatori ; IP_3 recrutează populaţii de InR cu sensibilitate scăzută la Ca_c. InR şi RyR sunt proteine integrale din membrana reticulară şi fac parte din două familii ale unei superfamilii genice, care a apărut filogenetic la nematode. IP3 pare mediatorul eliberării în cazul activării receptorilor plasmalemali, iar CICR apanajul celulelor electric excitabile. MN contrazice aceasta simplitate, prin coexistenţa/cooperarea celor două mecanisme, la care se adaugă noii mesageri nucleotidici : ciclic ADP-riboză (cADPR) şi acid nicotinic adenin dinucleotid fosfat (NAADP).

RECEPTORII PENTRU RYANODINĂ

RyR reprezintă canalele reticulare ce asigură în miocitul scheletic creşterea Ca_c declanşată de potenţialul de acţiune. Au fost purificate, clonate şi secventate numeroase izoforme (58), la om existând 3 tipuri (aprox. 5000 aa, 30 S, 560 KDa). Realipirea alternativă a fost descrisă pentru tipurile 1 şi 2, dar deocamdată fără interpretare funcţională. În receptorul-canal homotetrameric porul central este delimitat de domeniile C-t ale monomerilor şi de domenii transmembranare (42). Canalul RyR este cationic, cu conductanţă mare, selectivitate redusă şi funcţionare complexă, ce ar putea implica 4 bariere şi 3 situsuri de legare (49). RyR sunt baza moleculară a CICR în diverse celulule, iar cei din RE superficial prezintă şi o corelare cu canalele de calciu voltaj-dependente de tip L (Ca_L), mai importantă în muşchiul scheletic (cuplare directă) decât în miocard (predomină CICR) şi foarte redusă în MN, unde se vorbeşte de o cuplare laxă între Ca_L şi eliberarea reticulară (11). Ca_c este activator natural pentru RyR, eliberarea fiind neglijabilă pentru valori $< 1nM$, cu un maxim la aprox. $10\mu M$ (37) probabil datorită unui situs de legare cu afinitate mare şi efect stimulator şi unuia cu afinitate mică şi efect inhibitor (59). Ca_r influenţează CICR (EC_{50} aprox. $250\ \mu M$), probabil prin difuzie în canal şi interacţie cu situsurile de legare (50). Analiza curentului unitar arată cel puţin două stări deschise, iar închise două pentru RyR_1 şi trei pentru RyR_2, efectul major al Ca_c fiind scăderea duratei pentru starea închis şi/sau preferinţă pentru starea închis cu durată scurtă (2). Relevanţa inhibiţiei RyR de către

Ca_c nu a fost stabilită, dar logic poate fi vorba de autolimitarea CICR (59).

RyR_2 prezintă multiple situsuri de fosforilare (47) pentru protein-kinazele A, G şi C (PKA, PKG, PKC) cu efecte predominant facilitatoare (fig. 1), ca şi în cazul unei kinaze (CaMKII) dependente de calmodulină (CaM). A fost studiată interacţiunea RyR cu diverse proteine, cu posibile implicaţii funcţionale în cazul calsequestrinei, care sub acţiunea RyR ar putea elibera calciul legat, precum şi al triadinei, proteină din membrana RE din muşchiul striat, ce ar putea media interacţiunea dintre RyR şi Ca_L sau calsequestrină (36). CaM inhibă parţial şi reversibil eliberarea indusă de Ca^{2+}, cafeină şi AMP, cu IC_{50} aprox. $0,1\ \mu M$ şi independent de fosforilări (37). La nivel de canal reconstituit CaM scade durata medie şi frecvenţa deschiderii RyR în maniera Ca^{2+}-dependentă şi ATP-independentă (16).

RyR din MN sunt canale cationice influenţate de Ca_c, nucleotide adeninice, pH, cafeinţ, roşu ruteniu şi ryanodină, similari cu cei din muşchiul striat scheletic şi cardiac, dar mai puţin sensibili la ryanodină (19). Au fost purificaţi şi prezintă patru nivele de conductanţă şi structură probabil tetramerică. Numărul variază după tipul de MN, precum şi legat de creştere şi diferenţiere (59). RyR par a fi mai mult implicaţi în semnalul de calciu contractil în cazul stimulării intermitente, în contrast cu răspunsul tonic (de Ca^{2+} şi contractil) indus de stimularea continuă (17).

RECEPTORII PENTRU INOZITOL-TRIFOSFAT

Receptorii pentru IP3 (InR) au fost iniţial purificaţi din celule Purkinje din cerebel şi apoi din alte celule (54), inclusiv MN (9). Pe baza secvenţei primare stabilite prin clonare au fost identificate la mamifere (mai ales şobolan) şi apoi la om (54) 3 tipuri de InR cu 3 gene corespunzătoare, putând exista şi alte tipuri, foarte asemănătoare cu InR2. Tipul 1 (2749 aa, 313 kDa) este tipul cerebelar, majoritar, ubiquitar, prezentând 3 mari domenii (38) : N-t de legare a IP3 ; intermediar de cuplare-modulare, cu numeroase situsuri de legare a unor factori modulatori şi de fosforilare ; C-t, cu 6 domenii transmembranare, ce formează canalul. Situsul pentru IP3 cuprinde o secvenţă de aprox. 650 aa, mai ales intervalul 226-578 (54), cu implicaţii şi în abrupta dependenţă de pH a legării IP3 (9). Heparina antagonizează competitiv legarea IP3 (fig. 1), aspect evidenţiat electrofiziologic (13), inhibând eliberarea Ca^{2+} şi contracţia (25,6), iar adenofostinele au un puternic efect activator al InR (52). Periferic densitatea InR1 este relativ scazută, exceptând plachetele şi MN (51), iar exprimarea celorlalte două

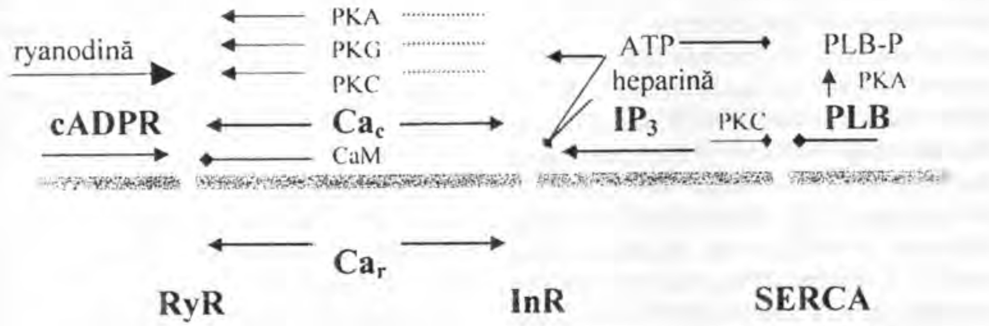


Fig. 1. Fluxurile reticulare de Ca^{2+} şi influenţa unor factori cu efect stimulator (săgeată), inhibitor (romb) sau incert (punctat) ; abrevieri ca în text.

tipuri este şi mai redusă. InR2 (2701 aa, Î307 kDa)(46) şi InR3 (2670 aa, 304 kDa) (4) au organizare generală similară cu InR1, dar homologia este relativ redusă (4), ridicând problema diferenţierii funcţionale, tetramerii nativi fiind atât homo- cât şi heterologi (51). InR sunt incluşi atât în superfamilia canalelor voltaj-dependente cât şi în cea a canalelor operate de mesageri secunzi şi sunt prezenţi, înafară de RE neted şi în cel rugos şi membrana nucleară externă, precum şi în plasmalema caveolară a miocitelor netede (54).

InR izolaţi din muşchiul neted aortic sunt glicoproteine cu structură tetramerică şi Mr 224 kDa (220-260 kDa pe gel SDS) pentru monomerul polipeptidic (9). Această sursă de InR a fost prima folosită pentru reconstrucţie în bistrat fosfolipidic artificial (13), aratând că legarea IP3 şi canalul respectiv ţin de aceeaşi proteină. Canalul este selectiv pentru Ca^{2+} şi ionii înrudiţi, curentul unitar fiind 0,5 pA (3), 1/4 faţă de RyR, cu care InR prezintă o mare omologie de structură primară în domeniile transmembranare (38), iar durata medie de deschidere Î3,7 ms (3), faţă de 20 ms pentru RyR. Se poate estima că la fiecare deschidere a unui InR sunt eliberaţi 5400 ioni de calciu, de aprox. 20 de ori mai puţin decât în cazul RyR. InR apar ca o populaţie omogenă privind legarea şi efectul IP3. Eliberarea indusă de IP3 are în MN două componente, rapidă (10 ms) şi lentă, evidenţiate prin experimente cu foto-eliberare de IP3 din derivaţi inactivi. Ca_c are influenţă bifazică ; stimularea permite autopotenţare de tip CICR, inhibarea autolimitare, stabilindu-se chiar un prag (160 nM) pentru propagarea autoregenerativă a "undei" de calciu în miocitul neted (20). Scăderea Ca_r în cursul eliberării se însoţeşte de deplasarea spre dreapta a curbei IP3-eliberare. Efectul potenţator al ATP asupra eliberării de calciu mediate de IP3 este bine cunoscut, inclusiv în MN, el fiind rezultatul acţiunii directe a ATP asupra InR (15). ATP nu deschide canalul InR, dar creşte probabilitatea de deschidere, nu prin fosforilare, ci prin legare directă pe un situs activator, existând şi unul inhibitor, probabil situsul de legare a IP3 (20). Efectul inhibitor al cafeinei asupra InR presupune de asemeni un situs specific de legare, posibil cel activator pentru ATP (39). Întâi s-a constatat fosforilarea InR de către PKA, iar purificarea InR a permis evidenţierea fosforilării de către PKC şi CaM-kinaza II (15). Pentru PKA există două situsuri de fosforilare (38), iar fosforilarea de către PKG a fost demonstrată direct, inclusiv în preparat intact, însă fără relevanţă funcţională certă (54). InR ar putea participa ca semnal conformaţional în cadrul intrării de calciu dependentă de rezerve (24).

IP3 este important nu numai în contracţia fazică, ci şi în cea tonică, cum este cazul efectului muscarinic în MN intestinal (35) ; iniţial este activat un compartiment reticular accesibil şi prin RyR, stimularea InR fiind urmată de suprimarea activităţii K_{Ca}, cu efect depolarizant şi influx de Ca^{2+} ce susţine contracţia. Şi la nivel venos contracţia susţinută (α_1 adrenergică) se bazează pe fluctuaţii de Ca_c dependente de InR (26).

DERIVAŢI NUCLEOTIDICI CARE ELIBEREAZĂ CALCIU

În oocitele de celenterate desensibilizate la IP3 se menţine răspunsul proliferativ la NAD şi NADP, care acţionează prin intermediul cADPR, respectiv NAADP (10). Un studiu recent, pe microzomi din MN aortic, confirmă faptul că IP3, cADPR şi NAADP reprezintă linii de semnalizare distincte pentru mobilizarea Ca_r (57).

cADPR, eliberator de Ca^{2+} la celenterate, sensibilizează RyR la Ca_c şi ar putea chiar să acţioneze ca mesager secund, inclusiv în MN la mamifere (27). cADPR este capabilă să activeze RyR izolaţi din MN coronarian şi inseraţi în bistrat fosfolipidic artificial (28). ADP-ribozil ciclaza este prezentă în miocitele menţionate, iar NO poate reduce Ca_c şi prin inhibarea eliberării mediate de cADPR (55). Se pare că efectul contractil al endotelinului în artere de rezistenţă implică şi activarea RyR de către cADPR (18). Constricţia hipoxică a arterelor pulmonare este declanşată şi menţinută de eliberarea Ca^{2+} din RE prin acţiunea cADPR asupra RyR, cADPR asigurând cuplarea statusului redox cu eliberarea de Ca^{2+} pentru contracţie (53). În MN arterial (coronarian) cADPR pare să joace rol de mesager secund ce activează RyR, mecanismul implicând proteina accesorie FKBP12.6 (48).

Eliberarea NAADP-dependentă, evidenţiată în oocitele nevertebratelor, iar la mamifere în pancreasul exocrin (7) şi microsomii cerebrali (27), este farmacologic distinctă, adică insensibilă la inhibitorii specifici ai cADPR sau ai eliberării prin RyR sau InR, fiind probabil receptor mediată; iar prin centrifugare în gradient de densitate se poate evidenţia o categorie de vezicule ce stochează şi eliberează Ca^{2+}, diferită de mitocondrii şi de veziculele RE clasice (sensibile la ryanodină/IP3 din punct de vedere al eliberării şi la thapsigargină privind recaptarea Ca^{2+}). Eliberarea locală de NAADP determină un gradient de Ca^{2+} ce este inversat de eliberarea globală ulterioară, fenomen de inactivare (ireversibil în omogenate celulare şi reversibil în oocitele de Xenopus) ce nu are loc în cazul cADPR sau IP3 (27) şi care poate sta la baza unui mecanism de memorie temporo-spaţială a semnalizării prin Ca_c.

POMPA DE CALCIU RETICULARĂ

Structura şi genetica celor două pompe de calciu (plasmalemală şi reticulară), ATP-aze transportoare de ioni de tip P, sunt relativ bine cunoscute. Ele au în comun caractere fundamentale : afinitatea mare pentru Ca^{2+}, topografia membranară şi organizarea situsului catalitic (8). Ca^{2+} se leagă pe domeniul citosolic al enzimei aflate în starea cu afinitate mare (E1), urmând fosforilarea Asp catalitic, transconformare cu expunerea calciului pe cealaltă faţă (E1P-E2P), eliberarea sa, defosforilare şi reconformare pentru reluarea ciclului. Existenţa SERCA a fost mai întâi sugerată (33) şi apoi evidenţiată direct (12). Proteina (110 kDa) a fost apoi purificată (31), secvenţată şi clonată (32). SERCA este ubiquitară şi se găseşte în cantitate foarte mare ($>10^5$ molecule/veziculă, faţă de pompa plasmalemală aprox. 10^3 molecule/hematie). SERCA are afinitate mare pentru Ca^{2+} ($K_m=10\text{-}20$ mM) şi este permanent inhibată (fig. 1) de fosfolambanul (PLB) nefosforilat (48) în cazul izoformelor 1 şi 2 (fibre scheletice roşii şi miocardice), dar nu şi al SERCA3 din fibrele rapide (8). PLB este un polipeptid hidrofob de 52 aa ancorat membranar prin C-t, similar ca secvenţă şi funcţie cu fragmentul autoinhibitor din structura pompei de calciu plasmalemale (PMCA). PLB interacţionează cu un situs din apropierea centrului catalitic (21) dar şi cu unul din domeniul transmembranar 6 în SERCA1a (1). Activitatea bazală a SERCA este dependentă de sarcolipină, inhibată de ATP şi PKC, influenţată de calreticulină şi de o proteină citosolică modulatoare (8). SERCA funcţionând ca antiport electrogen (Ca/H = 1/1), este necesar eflux de clor pentru compensarea de sarcină, iar activitatea pompei menţine un grad de alcalinizare a lumenului reticular (56). SERCA prezinta 10 domenii transmembranare şi 3 citoplasmice : N-t, implicat în direcţionarea spre RE ; un al doilea domeniu, din care lipseşte secvenţa încărcată pozitiv ce leagă fosfolipide acide în cazul PMCA ; al treilea domeniu, ce conţine situsul activ. Domeniile transmembranare 4, 5 şi 6 formeaza un pseudo-canal. Prin mutaţii punctuale şi supraexprimare au fost confirmate rolul esenţial al Asp "catalitic" în ciclul de translocare, situsul de legare a ATP şi calea trans-proteică pentru calciu (34). Trei gene distincte codifică SERCA (30), dar lipseşte consensul privind izoformele (8). SERCA-1 este exprimată în muşchiul scheletic, SERCA-2 predominant sub forma 2a în miocard şi 2b în MN, iar SERCA-3 în MN şi ţesuturi non-musculare, cu două varietăţi prin procesare post-transcripţională, ce diferă prin ultimii 36 aa. SERCA-2b se deosebeşte prin rata mai redusă de hidroliză a ATP, deci de transport al Ca^{2+}, iar SERCA-3 are afinitate scăzută pentru Ca^{2+}, crescută pentru vanadat şi o dependenţă specială de pH a afinităţii pentru Ca^{2+}, toate corelate probabil cu domeniul de legare a nucleotidelor (8). Realipirea alternativă a ARNm pentru SERCA-2 conduce la două variante, 2a prezentă în miocard şi fibrele scheletice lente şi 2b în MN şi majoritatea celulelor non-musculare, în care 4 aa C-t sunt înlocuiţi cu un lanţ lung de 49 aa (30).

Inihibarea SERCA împiedică relaxarea MN mediată de cGMP (29). În MN traheal reumplerea RE în cazul stimulării prin K^+ este dependentă de SERCA, pe când în cazul acetilcolinei există şi un alt mecanism. Scăderea PLB în MN şi endoteliu (SERCA-3) duce la scăderea secreţiei de NO, diferenţele fiind înlăturate prin tratare cu acid ciclopiazonic, inhibitor al SERCA. Oxidul nitric inhibă SERCA (independent de cGMP), cu implicaţii în efectul vasorelaxant al adenozinei şi prostaciclinei. În MN venos stimulat prin activarea α_1 adrenoceptorilor (26) undele de calciu sunt iniţiate prin InR, menţinerea Ca_r suficient pentru unde repetate fiind realizată prin SERCA. Frecvenţa semnalelor globale de calciu este dependentă de influxul plasmalemal, prin Ca_L dar şi pe alte căi, î1/3 din forţa dezvoltată fiind voltaj-dependentă. Mai mult, componenta nifedipin-insensibilă a oscilaţiilor Ca_c este bazată pe funcţionarea inversă a schimbului sodiu-calciu. Absenţa transgenică a PLB poate duce la înjumătăţirea contractilităţii şi amplitudinii maxime a semnalului global de calciu, precum şi la creşterea EC_{50} pentru agonişti, aspecte eliminate prin inhibarea SERCA (40); efecte opuse apar la supraexprimarea PLB, ce determină şi down-regulation pentru SERCA.

BIBLIOGRAFIE

1. Asahi M., Kimura Y., Tada M., MacLennan D.H., Transmembrane helix M6 in reticulum Ca^{2+}-ATP-ase forms a functional interaction site with phospholamban, *J Biol Chem*, 1999, 274, 32855 -32862.
2. Ashley R.H., Williams A.J., Divalent cation activation and inhibition of single Ca^{2+} release channels from sheep cardiac sarcoplasmic reticulum, *J Gen Physiol*, 1990, 95, 981-1005.
3. Bezprozvanny I., Ehrlich B.E., Inositol (1,4,5)-trisphosphate-gated calcium channels from cerebellum : conduction properties and regulation by intraluminal calcium, *J Gen Physiol*, 1994, 95,1103-1122.
4. Blondel O., Takeda J., Janssen H., Seino S., Bell G.I., Sequence and functional characterization of a third IP_3 receptor subtype, IP_3R-3, expressed in various tissues, *J Biol Chem*, 1993, 268,11356-11363.
5. Bradley K.N., Flynn E.R., Muir T.C., McCarron J.G., Ca^{2+} regulation in guinea-pig colonic smooth muscle : the role of Na^+-Ca^{2+} exchanger and sarcoplasmic reticulum, *J Physiol*, 2002, 538, 465- 482.
6. Brailoiu E., Serban D.N., Popescu L.M., Slatineanu S., Filipeanu C.M., Branisteanu D.D., Effects of liposome-entrapped D-myo-inositol 1,4,5-trisphosphate and D-myo-inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate in the isolated rat aorta, *Eur J Pharmacol*, 1993, 250, 493-495.

7. Cancela J.M., Churchill G.C., Galione A., Coordination of agonist-induced Ca^{2+}-signalling patterns by NAADP in pancreatic acinar cells, *Nature*, 1999, 398, 74-76.
8. Carafoli E., Brini M., Calcium pumps : structural basis and mechanism of calcium transmembrane transport, *Curr Opin Chem Biol*, 2000, 4, 152-161.
9. Chadwick C.C., Saito A., Fleischer S., Isolation and characterization of inositol trisphosphate receptor from smooth muscle, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87, 2132-2136.
10. Clapper J.M., Walseth T.F., Dargie P.J., Lee H.C., Pyridine nucleotide metabolites stimulate calcium release from sea urchin eggs microsomes desensitised by $InsP_3$, *J Biol Chem*, 1987, 262, 2152-2157.
11. Collier M.L., Ji G., Wang Y.X., Kotlikoff M.I., Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release in smooth muscle. Loose coupling of action potential and Ca^{2+} release, *J Gen Physiol*, 2000, 115, 653-562.
12. Ebashi S., Lipmann F., Adenosine-triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particular fraction of rabbit muscle, *J Cell Biol*, 1962, 14, 389-400.
13. Ehrlich B.E., Watras J., Inositol 1,4,5-trisphosphate activates a channel from smooth muscle endoplasmic reticulum, *Nature*, 1988, 336, 583-586.
14. Fabiato A., Fabiato F., Excitation-contraction coupling of isolated cardiac fibers with disrupted or closed sarcolemmas, *Circ Res*, 1972, 31, 293-307.
15. Ferris C.D., Huganir R.L., Bredt D.S., Cameron A.M., Snyder S.H., $InsP_3$ receptor: phosphorylation by protein kinase C and calcium calmodulin dependent protein kinase in reconstituted lipid vesicles, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88, 2232-2235.
16. Fuentes O., Valdivia C., Vaughan D., Valdivia H.H., Calcium-dependent block of ryanodine receptor channels of swine skeletal muscle by direct binding of calmodulin, *Cell Calcium*, 1994, 15, 305-316.
17. Garcha R.S., Hughes A.D., Action of ryanodine on neurogenic responses in rat isolated mesenteric small arteries, *Br J Pharmacol*, 1997,122, 142-148.
18. Giulumian A.D., Meszaros L.G., Fuchs L.C., Endothelin-1 contraction of small arteries mediated by ryanodine receptor Ca^{2+} channels and c-ADP-ribose, *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 36, 758-763.
19. Herman-Frank A., Darling E., Meissner G., Functional characterization of Ca^{2+}-gated Ca^{2+} release channel of vascular sarcoplasmic reticulum, *Pflugers Arch*,(1991, 418,353-359.
20. Iino M., Endo M., Calcium-dependent immediate feedback control of inositol 1.4.5-trisphosphate-induced Ca^{2+} release, *Nature*, 1992, 360, 76-78.
21. James P., Inui M., Tada M., Chiesi M., Carafoli E., Nature and site of phospholamban regulation of the Ca^{2+} pump of the sarcoplasmic reticulum, *Nature* ,1989, 342, 90-92.
22. Janiak R., Wilson S.M., Montague S., Hume J.R., Heterogeneity of calcium stores and elementary release events in canine pulmonary arterial smooth muscle cells, *Am J Physiol*, 2001, 280, C22-C33.
23. Ji G., Barsotti R.J., Feldman M.E., Kotlikoff M.I., Stretch-induced calcium release in smooth muscle, *J Gen Physiol*, 2002, 119, 533-544.
24. Kiselyov K.I., Shin D.M., Wang Y., Allen P.D., Muallem S., Gating of store-operated channels by conformational coupling to ryanodine receptors, *Mol Cell*, 2000, 6, 421-431.
25. Kobayashi S., Kitazawa T., Somlyo A.V., Somlyo A.P., Cytosolic heparin inhibits muscarinic and a-adrenergic Ca^{2+} release in smooth muscle : physiological role of inositol 1,4,5 trisphosphate in pharmacomechanical coupling, *J Biol Chem*, 1989, 64, 17997-18004.
26. Lee C.H., Rahimian R., Szado T., Sandhu J., Poburko D., Behra T., Chan L., van Breemen C., Sequential opening of IP_3-sensitive Ca^{2+} channels and SOC during alpha-adrenergic activation of rabbit vena cava, *Am J Physiol*, 2002, 282, H1768-H1777.
27. Lee H.C., Calcium signaling by cyclic ADP-ribose and NAADP, *Physiol Rev*, 1997, 77, 1133-1164.
28. Li P.L., Tang W.X., Valdivia H.H., Zou A.P., Campbell W.B., cADP-ribose activates reconstituted ryanodine receptors from coronary arterial smooth muscle, *Am J Physiol* , 2001, 280, H208-H215.

29. Luo D.L., Nakazawa M., Ishibashi T., Kato K., Imai S., Putative, selective inhibitors of sarcoplasmic reticulum calcium pump ATPase inhibit relaxation by nitroglycerin and atrial natriuretic factor of the rabbit aorta contracted by phenylephrine, *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 265, 1187-1192.
30. Lytton J., Zarain-Herzberg A., Periasamy M., MacLennan D.H., Molecular cloning of the mammalian smooth muscle sarco(endo)plasmic reticulum calcium-ATPase, *J Biol Chem*, 1989, 264, 7059-7065.
31. MacLennan D.H., Purification and properties of an adenosine trisphosphatase from sarcoplasmic reticulum, *J Biol Chem*, 1970, 245, 4508-4518.
32. MacLennan D.H., Brandl C.J., Korczak B., Green N.M., Sequence of a Ca^{2+}/Mg^{2+}-dependent ATPase from rabbit muscle sarcoplasmic reticulum, *Nature*, 1985, 316, 396-400.
33. Marsh B.B., A factor modifying muscle fibre synaeresis, *Nature*, 1951, 167, 1065-1066.
34. Maruyama K., Clarke D.M., Fujii J., Inesi G., Loo W.T., MacLennan D.H.,. Functional consequences of alterations to amino acids located in the catalytic center (Ile 348 to Thr 357) and nucleotide-binding domain of the Ca^{2+}-ATPase of sarcoplasmic reticulum, *J Biol Chem*, 1989, 264, 13038-13042.
35. McCarron J.G., Craig J.W., Bradley K.N., Muir T.C., Agonist-induced phasic and tonic responses in smooth muscle are mediated by $InsP_3$, *J Cell Sci*, 2002, 115, 2207-2218.
36. McPherson P.S., Campbell K.P., The ryanodine receptor/Ca^{2+} release channel, *J Biol Chem*, 1993, 268, 13765-13768.
37. Meissner G., Adenine nucleotide stimulation of Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release in sarcoplasmic reticulum, *J Biol Chem*, 1984, 259, 2365-2374.
38. Mignery G.A., Sudhof T.C., The ligand binding site and transduction mechanism in the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, *EMBO J*, 1990, 9, 3893-3898.
39. Missiaen L., Parys J.B., De Smedt H., Himpens B., Casteels R. Inhibition of $InsP_3$-induced Ca^{2+} release by caffeine is prevented by ATP, *Biochem J*, 1994, 300, 81-84.
40. Nobe K., Sutliff R.L., Kranias E.G. Paul R.J., Phospholamban regulation of bladder contractility : evidence from gene-altered mouse models, *J Physiol*, 2001, 535, 867-878.
41. Serban D.N., Serban I.L., Slatineanu S.M., Petrescu G., Contractile responses in the absence of extracellular calcium provide insights of reticular calcium compartments in vascular smooth muscle, *J Physiol*, 2002, 594P.
42. Serysheva I.I., Orlova E.V., Chiu W., Sherman M.B., Hamilton S.L., VanHeel M., Electron cryomicroscopy and angular reconstitution used to visualize the skeletal muscle calcium release channel, *Nat Struct Biol*, 1995, 2, 18-25.
43. Sharma R., Yellowley C.E., Tarbell J.M., Donahue H.J. Intracellular Ca^{2+} changes in rat aortic smooth muscle cells in response to flow., *Ann Biomed Eng*, 2002, 30, 371-378.
44. Sudhof T.C., Newton C.L., Archer B.T. III, Ushkarov Y.A., Mignery G.A., Structure of a novel $InsP_3$ receptor, *EMBO J*, 1991, 10, 3199-3206.
45. Szado T., McLarnon M., Wang X., van Breemen C., Role of sarcoplasmic reticulum in regulation of tonic contraction of basilar artery, *Am J Physiol*, 2001, 281, H1481-H1489.
46. Tada M., Kirchberger M.A., Katz A.M.,. Phosphorylation of a 22 kDa component of cardiac reticulum by adenosine 3' : 5'-monophosphate-dependent protein kinase, *J Biol Chem*, 1975, 250, 2640-2647.
47. Takasago T., Imagawa T., Furukawa K.I., Shigekawa M., Regulation of the cardiac ryanodine receptor by protein kinase-dependent phsphorylation, *J Biochem*, 1991, 109, 163-170.
48. Tang W.X., Chen Y.F., Zou A.P., Campbell W.B., Li P.L., Role of FKBP12.6 in cADPR-induced activation of ryanodine receptors from arterial smooth muscle, *Am J Physiol*, 2002, 282, H1304-H1310.
49. Tinker A., Lindsay A.R., Williams A.J., A model for ionic conduction in ryanodine receptor channel of sheep cardiac sarcoplasmic reticulum, *J Gen Physiol*, 1992, 100, 495-517.

50. Tripathy A., Meissner G., Sarcoplasmic reticulum lumenal Ca^{2+} has access to cytosolic activation and inactivation sites of the Ca^{2+} release channel, *Biophys J*, 1996, 70, 2600-2615.
51. Vojcikiewicz R.J.H., Type I, II and III $InsP_3$ receptors are unequally susceptible to down-regulation and expressed in different proportions in different cell types, *J Biol Chem*, 1995, 270, 11678-11683.
52. Wilcox R.A., Erneux C., Primrose W.U., Nahorski S.R., 2-Hydroxyethyl-alpha-D-glucopyranoside-2',3',4'-trisphosphate, a novel adenophostin A and myo-inositol-1,4,5-trisphosphate analogue, potently interacts with the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, *Mol Pharmacol*, 1995, 47, 1204-1211.
53. Wilson H.L., Dipp M., Thomas J.M., Lad C., Galione A., Evans A.M., ADP-ribosyl cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase act as a redox sensor. a primary role for cyclic ADP-ribose in hypoxic pulmonary vasoconstriction, *J Biol Chem*, 2001, 276, 11180-11188.
54. Yoshida Y., Imai S., Structure and function of $InsP_3$ receptor, *Jpn J Pharmacol* 1997, 74, 125-137.
55. Yu J.Z., Zhang D.X., Campbell W.B., Li P.L., Nitric oxide inhibits Ca^{2+} mobilization by cADP-ribose in coronary smooth muscle cells, *Am J Physiol* 2000, 279, H873-H881.
56. Yu X., Carroll S., Rigaud J.L., Inesi G., H^+ transport and electrogenicity of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump in reconstituted proteoliposomes, *Biophys J*, 1993, 64, 1232-1242.
57. Yusufi A.N., Cheng J., Thompson M.A., Burnett J.C., Grande J.P., Differential mechanisms of Ca^{2+} release from smooth muscle cell microsome, *Exp Biol Med* 2002, 227, 36-44.
58. Zorzato F., Fuji J., Otsu K., Green N.M., Meissner G., MacLennan D.H., Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the calcium release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum, *J Biol Chem*, 1990, 265, 2244-2256.
59. Zucchi R., Ronca-Testoni S., The sarcoplasmic reticulum calcium channel/ryanodine receptor : endogenous effectors, drugs and disease states, *Pharmacol Rev*, 1997, 49, 1-51.

NOUTĂŢI

COMPARAREA EFICACITĂŢII CASPOFUNGINEI CU CEA A AMFOTERICINEI B ÎN TRATAMENTUL CANDIDOZELOR SISTEMICE

Amfotericina B serveşte ca tratament standard, de primă linie, în candidozele sistemice, utilizarea ei fiind totuşi limitată de efectele toxice. O alternativă recentă de tratament o reprezintă caspofungina, un agent echinocandin aprobat în prezent de FDA pentru tratamentul aspergilozelor, care are activitate fungicidă şi pe speciile de candida. Mora-Duarte şi colaboratorii au realizat un trial randomizat, dublu-orb, având ca scop compararea eficacităţii caspofunginei cu cea a amfotericinei B la pacienţii cu candidoză invazivă şi la un subgrup cu candidemie, considerată marker surogat al prezenţei candidozei invazive. Pacienţii au fost evaluaţi prin scorul APACHE II (Acute Phisiology and Chronic Health Evaluation) şi prin prezenţa sau absenţa neutropeniei, cele două grupuri de tratament având caracteristici similare. Conform rezultatelor trialului, caspofungina are o eficacitate similară cu cea a amfotericinei B în tratamentul primar al candidozelor invazive şi al candidemiei, fiind activă atât la pacienţii neutropenici cât şi la cei fără neutropenie. Frecvenţa globala a fungemiei persistente, a abceselor metastatice candidozice noi şi a recurenţei infecţiilor a fost comparabilă la cele două grupuri de tratament, în timp ce la grupul cu amfotericină B s-a înregistrat o rată mai mare a toxicităţii medicamentoase, necesitând uneori înlocuirea acestui antifungic cu fluconazol. (Mora-Duarte J. et al., Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med*, 2002, 347, 2020-2029).

Clementina Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

APOPTOZA - MECANISM REGLATOR DE BAZĂ AL REMODELĂRII OSOASE

Tania Rusu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Pediatrie

APOPTOSIS - BASIC REGULATORY MECHANISM OF BONE REMODELING (Abstract): Bone remodeling and regeneration take place permanently and are the result of a perfect balance between osteoclastic bone resorbtion and osteoblastic bone synthesis performed in the bone multicellular unit. Osteoblasts and osteoclasts differentiate from precursors under the influence of cytokines, growth factors mand cellular interactions controlled by adhesion molecules. The same growth factors and cytokines that promote bone cell differentiation have an important role in the prevention of cell death that is usually produced by apoptosis. The molecular mechanism of cytokines' and growth factors' actions is the activation of the pathway glicoprotein 130 / Janus kinases / signal transductors and activators of transciption. The final step is the inhibition of cycline-dependent kinases, resulting in the inhibition of cell cycle and transition from G_1 phase to S phase. Osteoblastogenesis and osteoclastogenesis are strongly bound together. Osteocytes are the most numerous bone cells, they have a long life, but ultimately die by apoptosis. **Key words**: APOPTOSIS, BONE CELLS, CELL DIFFERENTIATION, CELL CYCLE, CYTOKINES

Procesul de remodelare şi remaniere permanentă, care are loc în ţesutul osos *in vivo*, este rezultanta echilibrului dintre resorbţia osoasă efectuată de către osteoclaste şi producerea de os nou de către osteoblaste. Aceste celule nu îşi desfăşoară activitatea anarhic, ci interacţionează în cadrul unităţilor multicelulare de bază (BMU), într-un echilibru perfect. Perturbarea acestui echilibru împiedică desfăşurarea proceselor fiziologice de regenerare osoasă şi stă la baza mecanismelor patogenice ale *osteopeniei* şi *osteoporozei*. În prezent cei doi termeni au fost definiţi cu claritate. Astfel, *osteopenia* reprezintă mineralizarea scăzută a osului în comparaţie cu un subiect normal de aceeaşi vârstă. La rândul său, *osteoporoza* reprezintă modificarea profundă a mineralizării osoase, având ca rezultat distrugerea microarhitecturii osoase, suficientă pentru a putea permite apariţia fracturilor atraumatice. Viaţa celulelor osoase începe odată cu diferenţierea din precursori şi se sfârşeşte în momentul morţii celulare. Datele actuale de biologie moleculară indică faptul că toate cele trei tipuri de celule osoase mor, în cadrul proceselor fiziologice, dar şi al celor mai multe procese patologice, prin apoptoză.

Apoptoza este procesul prin care celulele sunt eliminate prin declanşarea unui program intern care duce în final la moartea celulei în absenţa unui răspuns inflamator. Celulele apoptotice îşi reduc volumul şi sunt separate de celulele vecine, probabil ca o consecinţă a pierderilor de apă. Cromatina se condensează la nivelul membranei nucleare, iar organitele celulare îşi păstrează ultrastructura normală, cu excepţia reticulului endoplamic care se dilată. Celula apoptotică suferă în final un colaps şi se desface în mai multe fragmente înconjurate de membrană (corpi apoptotici), conţinând diferite procente de citoplasmă şi cromatină. Ulterior, corpii apoptotici sunt ingeraţi de către celulele din vecinătate. Celula moartă este înlăturată fără ca structura sau funcţia ţesutului respectiv să sufere modificări şi fără producerea unui răspuns inflamator, probabil datorită persistenţei membranei plasmatice normale, care împiedică contactul citoplasmei cu sistemul imun (1,2).

Osteoblastele îndeplinesc funcţia de formare a osului prin sinteza şi secreţia proteinelor care constituie matricea osoasă (3). În plus faţă de producerea osteoidului, osteoblastele mature joacă un rol decisiv în mineralizarea acestuia, prin depunerea cristalelor de hidroxiapatită. Osteoblastele derivă din celulele stem multipotente mezenchimale din măduva osoasă (4,5,6) sau din celulele mezenchimale aderente la endoteliul vascular (pericite) (7). Singurii factori care posedă capacitatea de a iniţia osteoblastogeneza din precursorii nediferenţiaţi sunt proteinele morfogenetice osoase (BMPs) (7). BMPs stimulează transcripţia genei care codează factorul de transcripţie specific al osteoblastelor (Cbfa1 sau Osf2) (8). Prin intermediul BMPs, diferenţierea şi replicarea precursorilor osteoblastici este stimulată de către factorul de creştere şi transformare ß (TGF ß), factorul de creştere asemănător insulinei (IGF) şi factorul de creştere fibroblastic (FGF) (9,10). Diferenţierea osteoblastică depinde şi de interacţiunile intercelulare şi celulă-matrice, care se desfăşoară prin intermediul moleculelor de adeziune (7). De asemenea, un rol important în procesul de diferenţiere, îl au şi următoarele citokine: IL6, IL11, factorul inhibitor al leucemiei (LIF), factorul neurotropic ciliar (CNTF), oncostatina (OSM) şi cardiotropina. Reglarea endocrină a diferenţierii osteoblastice este bine cunoscută şi ea se realizează în primul rând prin intermediul parathormonului, vitaminei D, hormonilor estrogeni, androgeni, glucocorticoizi şi tiroidieni. Datele actuale arată că mecanismul de acţiune al acestor hormoni implică reglarea producţiei şi/sau acţiunii citokinelor. Bazele moleculare ale efectelor citokinelor IL6-like au fost elucidate, şi implică activarea căii gp130/Janus kinaze/ STAT. Astfel, legarea citokinelor IL6 la receptorul membranar - gp 130 duce la dimerizarea acestuia, având ca efect activarea tirozin-kinazelor din familia Janus-kinazelor. Pasul următor este reprezentat de recrutarea, fosforilarea la tirozină şi translocaţia nucleară a activatorilor transcripţiei transductori de semnal (STAT). După cum o sugerează şi denumirea lor, STAT activează transcripţia genelor de răspuns la citokine. Unul dintre principalii efectori ai căii gp130/STAT este inhibitorul kinazelor ciclin dependente (Cdk) - p21 (11). Proteina p21, numită şi proteina de interacţiune Cdk (12) sau inhibitor derivat al senescenţei celulare (SDIs) (13), leagă şi inactivează o parte din complexele ciclină/Cdk, inclusiv pe cele implicate în tranziţia de la faza G_1 la faza S şi inhibă replicarea factorului PCNA (antigenul nuclear de proliferare celulară) (11). Datele actuale arată că p21 este implicată în 3 procese distincte: repararea ADN-ului lezat, diferenţierea şi apoptoza celulară. P21 opreşte diviziunea celulară în cadrul ultimelor două procese şi permite în acest mod continuarea diferenţierii celulare (11). Prin acest mecanism, citokinele IL6-like împiedică apoptoza osteoblastelor indusă de calea Fas, factorul de necroză tumorală, glucocorticoizi, privarea de ser. Un studiu efectuat pe culturi de celule osteoblastice umane MG-63 a demonstrat că, în cadrul apoptozei induse experimental, se produc creşteri ale proteinei proapototice *bax* în raport cu proteina antiapoptotică *bcl-2*, iar oncostatina M previne aceste modificări (14). Importanţa practică a acestor date experimentale este deosebită, având în vedere rolul pe care îl joacă apoptoza în procesele de regenerare osoasă. În cadrul regenerării care are loc la nivelul unei leziuni osoase, 50-70 % dintre osteoblastele acumulate la locul remodelării mor prin apoptoză şi doar 30-50 % rămân inclavate în lacune din matricea osoasă ca osteocite sau la suprafaţa osului ca celule corticale alungite. Durata de viaţă a unui osteoblast este de aproximativ 3 luni, dar ea poate fi scurtată în cadrul unor procese patologice (7).

Osteocitele sunt celulele preponderente în os, găsindu-se într-un număr de aproximativ 10 ori mai mare decât osteoblastele. Ele sunt situate în interiorul unor lacune înconjurate de osteoid, care se mineralizează în cursul formării osoase şi formează o reţea sinciţială, comunicând cu osteocitele vecine şi cu celulele de la suprafaţa osului prin intermediul unor prelungiri citoplasmatice în interiorul canaliculelor. Localizarea sa într-o reţea plină cu fluid în interiorul matricei, comunicarea sa extinsă cu alte celule şi capacitatea demonstrată recent de a răspunde la stimuli mecanici, fac din osteocit un candidat la rolul de senzor mecanic în os (15,16). Se pare că osteocitele sesizează necesitatea turnover-ului osos şi au, în plus, şi capacitatea de a-l controla prin transmiterea semnalelor locale direct către osteoblaste şi osteoclaste (15,17,18). În acest sens, ele percep producerea microfracturilor în os şi transmit către osteoblaste şi osteoclaste semnalele necesare reparării osoase (19). Osteocitele sunt celule cu viaţă lungă, dar nu sunt nemuritoare. La nivelul corticalei coastei umane, viaţa lor a fost estimată la aproximativ 20 de ani (20). Dacă remodelarea osoasă se opreşte pentru mai mult timp, osteocitele mor, lăsând lacune libere în interiorul osului hipermineralizat, proces desemnat ca micropetroză. Numărul osteocitelor care mor creşte cu vârsta la nivelul capului femural, proces demonstrat de dispariţia activităţii lactic-dehidrogenazei la acest nivel, dar acest fenomen nu are loc şi la nivelul vertebrelor, probabil datorită turnover-ului osos mai accentuat la nivelul coloanei vertebrale (21). Observarea prezenţei lacunelor goale şi a lipsei de activitate enzimatică este revelatoare pentru constatarea morţii osteocitelor, dar nu aduce date despre modul în care această moarte se produce. Studii care au utilizat tehnica de nick-translare şi electroforeza în gel a ADN şi analiza morfologică a condensării cromatinei şi fragmentării nucleare au arătat că moartea osteocitelor se produce prin apoptoză. Se pare că apoptoza osteocitelor posedă un rol important în generarea şi progresia BMU, osteocitele apoptotice emiţând semnale cu rol în resorbţia osoasă locală (22). În plus, osteocitele se află în contact direct cu celulele de la suprafaţa osului prin prelungirile citoplasmatice, iar deplasarea osteoclastelor într-o anumită locaţie depinde de semnalele transmise de către celulele de la suprafaţa osului (23).

Osteoclastele se diferenţiază din precursori reprezentaţi de celulele hematopoietice ale liniei monocit / macrofag. Având în vedere faptul că stadiile precoce ale hematopoiezei şi ale osteoclastogenezei sunt practic suprapuse, este logică implicarea aceloraşi factori în influenţarea diferenţierii osteoclastice şi hematopoietice. Aceşti factori includ IL1, IL3, IL6, IL11, factorul inhibitor al leucemiei (LIF1), oncostatina M (OSM), factorul neurotropic ciliar (CNTF), factorul de necroză tumorală (TNF), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi macrofage (GM-CSF), ligandul C-Kit (24). În contrast cu interleukinele menţionate, IL4, IL10, IL18 şi interferonul ? inhibă dezvoltarea osteoclastică (25). Dintre toate citokinele o atenţie particulară a fost acordată IL6, dat fiind rolul pe care aceasta îl joacă în patogenia unor boli caracterizate prin accelerarea remodelării osoase şi resorbţie osoasă sistemică (26). IL6 este produsă de către celulele liniei stromale/osteoblastice, ca răspuns la acţiunea altor citokine sau factori de creştere, cum sunt IL1, TNF, TGFß, factorul de creştere derivat din plachete (PDGF), IGF II (27,28,29). Legarea IL6 sau a altor citokine din aceeaşi familie (IL11, LIF, OSM), la receptorii membranari specifici, duce la recrutarea, homo- sau heterodimerizarea proteinei 130, care este fosforilată sub acţiunea tirozinkinazelor din familia Janus (30). Următorul pas în această cascadă este fosforilarea tirozinică a mai multor molecule de semnal ale căii efectoare, incluzând transductorii de semnal activatori ai transcripţiei (STAT) (7). STAT fosforilaţi suferă o homo- sau heterodimerizare şi sunt translocaţi în nucleu unde activează genele de răspuns la citokine (31). Singură sau în asociere cu alţi factori, IL6 stimulează osteoclastogeneza şi promovează astfel resorbţia osoasă. Acţiunea interleukinelor din familia IL6 asupra osteoclastelor este mediată, se pare, de către osteoblaste. Stimularea expresiei receptorilor pentru IL6 pe membrana osteoblastelor are ca efect susţinerea de către osteoblaste a osteoclastogenezei (7). Un studiu efectuat *in vitro* a arătat că, în lipsa osteoblastelor, citokinele IL6 nu au nici un efect asupra precursorilor osteoclastici (32). În ciuda acestor date obţinute *in vitro*, studiile efctuate la şoareci cu deficit de IL6 sau trataţi cu anticorpi anti-IL6 au arătat menţinerea osteoclastogenezei în aceste condiţii (7). Cea mai bună explicaţie a acestor discordanţe ar fi că subunitatea α a receptorului pentru IL6 reprezintă un factor limitant şi că, în influenţarea osteoclastogenezei nu au rol doar citokinele, ci şi modificarea receptorului pentru citokine (7). Date recente subliniază rolul important pe care îl posedă şi ligandul solubil RANK în stimularea osteoclastelor, prin creşterea frecvenţei ciclurilor de resorbţie, modificarea conformaţiei citoscheletului şi inhibarea apoptozei osteoclastice (7). La fel ca diferenţierea osteoblastică, diferenţierea osteoclastică necesită realizarea de interacţiuni intercelulare şi celulă-matrice, care sunt mediate de către moleculele de adeziune (7).

Osteoclastele mature, complet diferenţiate, sunt celule mari, cu diametrul de 50-100 µm, multinucleate, bogate în mitocondrii, lizozomi şi ribosomi liberi. Caracteristica lor morfologică este membrana citoplasmatică ondulată, cu prelungiri digitale, având drept funcţie resorbţia matricei osoase calcificate (33). Durata medie de viaţă a osteoclastelor este de aproximativ 2 săptămâni. După ce a erodat osul pe o anumită distanţă, fie de la axa centrală în osul cortical, fie până la o anumită adâncime faţă de suprafaţa osului în cel spongios, osteoclastele mor prin apoptoză, fiind rapid înlăturate de către fagocite (34). Aceiaşi factori de creştere şi citokine care stimulează diferenţierea osteoclastelor le pot influenţa şi apoptoza. Astfel, TGFβ promovează apoptoza osteoclastelor, iar interleukinele IL6-like exercită efecte antiapoptotice asupra osteoclastelor şi precursorilor lor, prin acelaşi mecanism molecular prin care previn apoptoza osteoblastelor (11,14).

Osteoblastogeneza şi osteoclastogeneza sunt strâns intercorelate prin intermediul unui receptor membranar RANK (receptor al ligandului NFKB), care aparţine superfamiliei TGFβ. Acest receptor este exprimat pe suprafaţa osteoclastelor diferenţiate. Ligandul RANK, cunoscut şi sub denumirea de ligandul osteoprotogerinei (OPG-L) sau factorul de diferenţiere al osteoclastelor (ODF) este exprimat de către celulele serice osteoblastice şi prezenţa sa este necesară pentru iniţierea osteoclastogenezei. Ligandul RANK se cuplează cu receptorul său de pe suprafaţa precursorului macrofagic al osteoclastului şi, împreună cu M-CSF - factorul de stimulare al coloniilor macrofagice, induce osteoclastogeneza. Promotorul genei RANK conţine două situsuri funcţionale pentru Cbfa1, iar BMP pot stimula expresia Cbfa1, sugerând existenţa unei cascade BMP-Cbfa1-RANK, implicată în interacţiunile osteoblast/osteoclast (35). Existenţa acestor interacţiuni complexe la nivel molecular elucidează aspectele intime ale corelaţiei inseparabile care există între resorbţia şi regenerarea osoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. Guerrero A., Arias J.M., Apoptosis, in: *Cell Physiology Source Book,* 2nd ed., Ed. Academic Press, San Diego, 1998, 1031-1044.
2. Landry P., Sadasivan K., Marino A., Albright J., Apoptosis is coordinately regulated with osteoblast formation during bone healing, *Tissue & Cell*, 1997, 29 (4), 413-419.
3. Robey P.G., Boskey A.L., The biochemistry of bone, in: *Osteoporosis*, Marcus R., Feldman D., Bilezikian J.P., Kelsey J. eds., Ed. Academic Press, New York, 1995, 95-183.
4. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Latsinik N.V., Panasyuk A.F., Keiliss-Borok IV, Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation of the hemopoietic tissues, *Transplantation*, 1974, 17, 331-340.
5. Owen M., Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system, in: *Bone and Mineral Research*, Peck W.A. eds., Ed. Elsevier, Amsterdam, 1985, vol. 3(1), 25.
6. Triffitt J.T., The stem cell of the osteoblast, in: *Principles of Bone Biology*, Bilezikian J.P., Raisz L.G., Rodan G.A. eds., Ed. Academic Press, San Diego, 1996, 39-50.
7. Manolagas S.C., Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis, *Endocrine Reviews*, 2000, 21(2), 115-137.
8. Ducy P., Zhang R., Geoffroy V., Ridall A.L., Karsenty G, Osf2 / Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation, *Cell*, 1997, 89, 747-754.
9. Canalis E., Skeletal Growth Factors, in: *Osteoporosis*, Marcus R., Feldman D., Kelsey J. eds., Ed. Academic Press, San Diego, 1996, 261-279.
10. Bonewald L.F., Dallas S.L., Role of active and latent transforming growth factor ß in bone formation, *J Cell Biochem*, 1994, 55, 350-357.
11. Bellido T., O'Brien C.A., Roberson P.K., Manolagas S.C., Transcriptional activation of the p21 gene by interleukin-6 type cytokines - a prerequisite for their pro-differentiating and anti-apoptotic effects on human osteoblastic cells, *J Biol Chem*, 273, 21137-21144.
12. Harper J.W., Adami G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J., *Cell*, 1993,75, 805-816.
13. Noda A., Ning Y., Venable S.F., Pereira-Smith O.M., Smith J.R., *Exp Cell Res*, 1994, 211, 91-98.
14. Jilka R.L., Weinstein R.S., Bellido T., Manolagas S.C., Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines, *J Bone Minner Res*, 1998, 13, 793-802.
15. Klein-Nulend J., Van der Plas A., Senmeins C.M. et al., Sensitivity of osteocytes to biochemical stress in vitro, *FASEB J*, 1995, 59, 441-445.
16. Lanyon L.E., Control of bone arhitecture by functional load bearing, *J Bone Miner Res*, 1992, 7, S369-S375.
17. Tanaka K., Yamaguchi Y., Hakeda Y., Isolated chick osteocytes stimulate formation and bone-resorbing activity of osteoclast-like cells, *J Bone Miner Metab*, 1995, 13, 61-70.
18. Maljima - Ikeda A., Aoki M., Tsuritani K. et al., Chick osteocyte-derived proteins inhibits osteoclastic resorbtion, *Biochem J*, 1997, 322, 245-250.

19. Aarden E.M., Burger E.H., Nijweide P.J., Function of osteocytes in bone, *J Cell Biochem*, 1994, 55, 287-299.
20. Frost H.M., In vivo osteocyte cell death, *J Bone Join Surg*, 1960, 42(A), 138-143.
21. Dunstan C.R., Somers N.M., Evans R.A., Osteocyte death and hip fracture, *Calcif Tissue Int*, 1993, 53, S113-S117.
22. Noble B.S., Stevens H., Reeve J., Loveridge N., Apoptosis in normal and pathological human bone, *Calcif Tissue Int*, 1995, S264, 217-264.
23. Parfitt A.M., Mundy G.R., Roodman G.D., Hughes D.E., Boyce B.F., A new model for the regulation of bone resorbtion, with particular reference to the effects of biophosphonates, *J Bone Miner Res*, 1996, 11, 150-159.
24. Manolagas S.C., Jilka R.L., Bellido T., O'Brien C.A., Parfitt A.M., Interleukin-6-type cytokines and their receptors, in: *Principles of Bone Biology*, Bilezikian J.P., Raisz L.G., Rodan G.A. eds., Ed. Academic Press, San Diego, 1996, 701-713.
25. Udagawa N., Horwood N.J., Elliot J., Mackay A., Owen J., Okamura H., Kurimoto M., Chambers T.J., Martin T.J., Gillespi M.T., Interleukin-18 (interferon-?-inducing factor) is produced by oasteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon- ? to inhibit osteoclast formation, *J Exp Med*, 1997, 185, 1005-1012.
26. Monolagas S.C., The role of IL-6 type cytokines and theirs receptors in bone, *Ann NY Acad Sci*, 1998, 840,194-204.
27. Girasole G., Jilka R.L., Passeri G., Boswell S., Boder G., Wiliams D.C., Manolagas S.C., 17b-Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts *in vitro*: a potential mechanism for the antiosteoporotic effects of estrogens, *J Clin Invest*, 1992, 89, 883-891.
28. Franchimont N., Canalis E., Platelet-derived groth factor stimulates the synthesis of interleukin-6 in cells of the osteoblast lineage, *Endocrinol*, 1995, 136, 5469-5475.
29. Franchimont N., Durant D., Rydziel S., Canalis E., Platelet-derived growth factor induces interleukin-6 transcription in osteoblasts through the activator protein-1 complex and activating transcription factor-2, *J Biol Chem*, 1999, 274, 6783-6789.
30. Stahl N., Yancopoulos G.D., The alphas, betas and kinases of cytokine receptor complexes, *Cell*, 1993, 74, 587-590.
31. Darnell Jr J.E., STATs and gene regulation, *Science*, 1997, 277, 1630-1635.
32. Udagawa N., Takahashi N., Katagiri T., Tamura T., Wada S., Findlay D.M., Martin T.J., Hirota H., Taga T., Kishimoto T., Suda T., Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors, *J Exp Med*, 1995, 182, 1461-1468.
33. Suda T., Udagawa N., Takahashi N., Cells of bone: osteoclast generation, in: *Principles of Bone Biology*, Bilezikian J.P., Raisz L.G., Rodan G.A. eds., Ed. Academic Press, San Diego, 1996, 87-102.
34. Hughes D.E., Dai A., Tiffee J.C., Li H.H., Mundy G.R., Boyce B.F., Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-b, 1996, *Nat Med*, 1996, 2, 1132-1136.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

POSIBILITĂŢI ŞI LIMITE ALE TERAPIEI ACTUALE ANTIRETROVIRALE

Andra Teodor, D. Teodor, V. Luca
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

POSSIBILITIES AND LIMITS OF ANTIRETROVIRAL ACTUAL THERAPY (Abstract). The therapies now approved for HIV-infection inhibit one of two viral-specific enzymes, reversetranscriptase or protease. Combining this drugs into regimes based on at least three individual drugs - so-called HAART - has resulted in a remarkable reduction in HIV-associated morbidity and mortality. Despite these therapeutic advances, many patients are either intolerant of available agents or develop virologic failure. Problems of adherence, drug-resistance, latent reservoirs and drug-induced toxic effects that compromise effective viral control point to need for new strategies (eg. structured treatment interruptions - STIs) and new classes of anti-HIV drugs with different modes of action (eg. blocking HIV entry into human cells or fusion process). The use of adjunctive immune-based therapy such as IL-2 may permit more extensive immune restoration. **Key words**: ANTIRETROVIRAL DRUG, VIRAL SUPPRESSION, VIRAL TARGET

Recentele progrese în farmacologie au depăşit în mare parte dificultăţile şi caracterul adesea demoralizator al cercetărilor iniţiale în domeniul terapiei etiologice a infecţiei cu HIV . Anul 1987 marchează debutul erei substanţelor antiretrovirale (ARV) prin aprobarea Zidovudinei. Studiul controlat al noilor substanţe sintetizate, protocolul de selecţie, descriere şi interpretare, fac disponibilă, la mijlocul anilor 90, o dată cu introducerea inhibitorilor de protează (IP), terapia ARV înalt activă (HAART - „Highly active antiretroviral therapy") marcând un declin dramatic în morbiditatea şi mortalitatea datorate HIV. Curând, ARN-ul viral nedetectabil este introdus ca obiectiv terapeutic .

CHIMIOTERAPICE ARV

Teoretic, orice fază a ciclului de viaţă viral ar putea fi interferată, dar deocamdată, efectele antivirale dovedite şi aplicate clinic au fost obţinute prin inhibarea reverstranscriptazei (RT) şi a proteazei (P) virale.

În clinică se utilizează inhibitori ai RT nucleozidici (INRT) şi non-nucleozidici (INNRT). INRT (ex.Zidovudina, Abacavir) au structura moleculară asemănătoare cu cea a deoxinucleozidelor naturale, inhibând legarea acestora la RT şi încorporarea în ADN. Există în studiu şi alţi INRT (ex. DAPG, Emtricitabina). INNRT (ex. Nevirapina, Efavirenz) nu acţionează pe tulpinile HIV-2 şi de grup O, iar dezvoltarea rezistenţei în cursul tratamentului este frecventă, de unde necesitatea sintezei de noi compuşi (ex. Capravirina, Emivirina). Inhibitorii nucleotidici ai RT (Adefovir dipivoxil, Tenofovir) nu au primit aprobarea pentru uzul clinic (1,2).

Introducerea în terapie a inhibitorilor de protează (IP)(ex. Saquinavir, Ritonavir) a revoluţionat arsenalul terapeutic din cel puţin două puncte de vedere : asocierea IRT-IP pentru a obţine efectul inhibitor maxim asupra replicării virale şi posibilitatea asocierii ARV cu acţiune asupra aceleiaşi ţinte (terapie convergentă), cu păstrarea în rezervă a substanţelor active pe a doua ţintă, ca alternativă de salvare în momentul instalării rezistenţei la schema iniţială. Sunt în studiu şi alţi IP (ex.Tipranavir, Atazanavir)(3).

Asocierea ARV este dirijată de anumite proprietăţi farmacodinamice (inhibiţie sau inducţie enzimatică) care, în cazul IP, au permis adoptarea terapiei „boosting" în care Ritonavirul poate potenţa acţiunea unui IP asociat (ex. Kaletra=Lopinavir+Ritonavir).

STRATEGIA TERAPIEI ARV (TARV)

În ceea ce priveşte iniţierea TARV, deşi s-au stabilit criterii clinice, biologice (număr LCD_4) şi virologice (ARN viral plasmatic), lipseşte consensul privind momentul optim de introducere în faza acută şi în primele 6 luni de la seroconversie. Dacă aplicarea precoce ar întârzia evoluţia spre stadiile finale, amânarea TARV ar elimina cel puţin pentru un timp, alterarea calităţii vieţii, riscul efectelor adverse şi al rezistenţei.

La ora actuală se recomandă asocierea obligatorie a cel puţin trei agenţi etiotropi din clasele menţionate, în formula HAART, cu posibilitatea reducerii viremiei sub 50 copii/ml (4). Biterapia impusă de anumite condiţii, expune la riscul limitării în timp a eficienţei şi al rezistenţei încrucişate.

Regimurile terapeutice reunite în HAART nu sunt ideale şi definitive, fiind grevate de o serie de inconveniente : administrarea unui număr crescut de tablete, nepenetranţa în „sanctuarele" celulare, interacţiunile medicamentoase, reacţiile adverse, rezistenţa, durata indefinită a tratamentului.

EŞECUL TERAPEUTIC

Dintre posibilităţile eşecului terapeutic (clinic, imunologic, virologic) cel mai frecvent întâlnit este eşecul virologic definit *stricto sensu* prin orice valoare detectabilă a încărcăturii virale. Date fiind valorile diferite ale specificităţii metodelor de cuantificare, s-a convenit ca orice viremie mai mare de 5000 copii/ml să constituie criteriu de eşec terapeutic. La aceasta se adaugă şi dinamica viremiei sub tratament, în sensul creşterii acesteia la interval de 4 (sau 8) săptămâni (5).

*1. **Aderenţa.*** Calitatea aderenţei la tratament se corelează cu nivelul ARN-ului viral plasmatic şi este influenţată de o serie de factori : posologia medicamentelor, efectele secundare, regimul dietetic, interacţiunile medicamentoase, condiţia psihosocială şi educaţia. Dintre metodele propuse pentru monitorizarea aderenţei s-au dovedit eficiente supravegherea directă a terapiei (DOT-„directly observed therapy") şi determinarea sistematică a concentraţiei plasmatice de ARV (TDM-therapy drug monitoring)(6).

*2. **Rezistenţa.*** Apariţia rezistenţei se corelează cu rata ridicată a replicării virale şi diversitatea genetică a HIV. Atunci când replicarea virală persistă sub TARV, vor fi progresiv selecţionate virusuri prezentând mutaţii de rezistenţă care vor deveni în timp populaţia majoritară. Plecând de la teoria conform căreia apariţia mutaţiilor induce un proces de pierdere a capacităţilor replicative cu regresia viabilităţii întregii populaţii virale, interesul cercetării farmaceutice s-a concentrat asupra sintezei de ARV cu barieră genetică de rezistenţă ridicată (număr mare de mutaţii necesare pentru a determina rezistenţă)(7). Încărcătura virală s-a dovedit a fi un parametru incomplet de evaluare a eficacităţii TARV, mai ales că s-a demonstrat că niveluri „nedetectabile" de ARN-HIV se însoţesc de replicare virală cu acumulare de mutaţii. De aici, necesitatea evaluării rezistenţei în practică prin testele de rezistenţă (genotipice şi fenotipice)(8).

NOI POSIBILITĂŢI TERAPEUTICE

1. Strategii noi utilizând ARV disponibile. ***Intensificarea*** presupune adăugarea ARV la tratamentul anterior cu activitate redusă (în formulă Mega-HAART) ,înaintea instalării rezistenţei în două situaţii: inhibiţia suboptimală a replicării virale sau rebound-ul viral.

Terapia puls (intermitentă) presupune întreruperea TARV pentru intervale de timp predeterminate, cu scopul de a stimula răspunsul imun suficient pentru a controla replicarea virală în absenţa terapiei etiologice.

Întreruperea structurată a tratamentului (STI-„structured interruption treatment") pentru perioade nedeterminate, ar prelungi eficinţa TARV permiţând virusului sensibil să domine variantele rezistente, prin aceasta reinstaurând susceptibilitatea terapeutică utilă pentru reluarea schemei de tratament. Deşi efectele asupra rezervoarelor potenţiale de virus nu sunt cunoscute, se consideră că STI ar fi eficace în următoarele situaţii: când replicarea virală este bine controlată, replicarea periodică a HIV în pauza terapeutică ar incita sistemul imun la o reacţie antivirală nouă, rezultând un răspuns imun puternic, natural anti-HIV; când s-a dezvoltat rezistenţa, s-ar tenta prin STI înlocuirea tulpinilor rezistente cu tulpini non-rezistente; când aderenţa este limitată, STI ar oferi un respiro de la rigorile unui regim terapeutic şi de viaţă impus (9,10).

2. Noi ţinte virale (inhibarea altor etape ale ciclului de viaţă viral): ataşarea la celula umană (ex. Cyanovirina N); intrarea în celulă - interacţiunea gp120 cu coreceptorii pentru chemokine, CCR5 şi CXCR4 (ex. compuşii RANTES, SCH-C), fuziunea mediată de gp41 (ex. T20), vaccinuri de blocare a intrării; eliberarea ARN-ului din capsidă (ex. Ciclosporina A); alte etape ale reverstranscripţiei (ex. RN-aza H intrinsecă); integrarea (ex. diketoacizi); interferenţa ARN (11,12,13). Studiile *in vivo* demonstrează că HIV reuşeşte să eludeze acţiunea acestor noi inhibitori prin diferite modificări conformaţionale/structurale şi mutaţii ale componentelor sale.

3. Imunoterapia. Nici o intervenţie imunologică nu a fost aprobată ca terapie, în pofida faptului că disfuncţia imună reprezintă cheia de boltă a întregului spectru patologic a infecţiei cu HIV. Opţiunile pentru creşterea imunităţii includ terapia cu citokine (IL-2,12,18, PEG-interferon) şi vaccinarea terapeutică (14). Dacă IL-2, asociată la TARV clasică, creşte numărul LCD$_4$ şi opreşte creşterea încărcăturii virale, vaccinarea terapeutică întâmpină cel puţin două dificultăţi: variabilitatea genetică importantă a HIV şi direcţionarea vaccinului în vederea creşterii activităţii LTcitotoxice-specifice CD$_8$+ în discordanţă cu legarea preferenţială a virusului la LTCD$_4$+.

Prin urmare, cu cât se vor antagoniza mai multe etape ale ciclului de viaţă viral, cu atât HIV va scăpa mai puţin prin mutaţii. E nevoie de mai multe componente în „cocktail"-ul antiviral, pentru că probabilitatea ca un singur inhibitor ARV să fie „glonţul magic" este practic, nulă. După şase ani de experienţă în HAART în care s-au obţinut efecte benefice importante şi în care practicienii şi pacienţii deopotrivă, s-au confruntat cu obstacole cunoscute sau nebănuite, proiectele asupra noilor strategii terapeutice şi asupra sintezei de noi molecule ARV rămân promiţătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bartlett J.G., Gallant J.E., 2001-2002, *Medical management of HIV infection*, Baltimore, Maryland, 39-96.
2. Benea E.O., Streinu Cercel A., *Managementul bolnavului cu infecţie HIV*, Bucureşti, 2001, 21-95.

3. Ogden R.C., Flexner C.W., *Protease inhibitors in AIDS therapy*, Ed. Marcel Dekker Inc, New-York, 2001, 179-237.
4. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 2001, 107-109.
5. *Prise en charge des personnes infectés par le VIH. Rapport 2002*, Ed. Flammarion, Paris, 35-143.
6. Kleeberger C.A., Phair J.P., Strahdee S.A. et al., Determinants of heterogenous adherence to HIV - antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 26, 82-92.
7. Apetrei C., Descamps D., Brun-Vezinet F., *Rezistenţa HIV la antiretrovirale*, vol I, Ed. Humanitas, Bucureşti, 2000.
8. Apetrei C., Pandrea I., Prisecariu L., Teodorescu I., Teodor A. et al, Terapia antiretrovirală în România: HAART ?, *Rev Rom Boli Infect*, 2002, V1, 54-61.
9. Montaner L.J., Structured treatment interruptions to control HIV-1 and limit drug exposure, *Trends Immunol*, 2001, 22, 92-97.
10. Richman D.R., HIV chemotherapy, *Nature*, 2001, 410, 995-1001.
11. DiSouza M.P., Cairns J.S., Plaeger S.F., Current evidence and future directions for targeting. Therapeutic and prophylactic strategies, *JAMA*, 2000, 284, 215-222.
12. Kitabwalla M., Ruprecht R.M., RNA interference - a new weapon against HIV and beyond, *N Engl J Med*, 2002, 347,1364–1367.
13. Root M.J., Kay M.S., Kim P.S., Protein design of an HIV-1 entry inhibitor, *Science*, 2001, 291, 884-888.
14. Aboulhab J., Abdel Babiker G., Hooker M.H. et al., ESPRIT: a randomized, open-label, international study of subcutaneous recombinant interleukin-2, *HIV&AIDS Curr Trends*, 2001, VII 1, 8-11.

NOUTĂŢI

COVARIAŢIA GENETICĂ ÎNTRE ACTIVITATEA GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDAZEI ŞI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR

Mai multe studii au sugerat că variaţia gama glutamil transpeptidazei (GGT) în populaţie se asociază cu mortalitatea sau cu apariţia bolilor cardiovasculare, diabetului zaharat tip 2, accidentelor vasculare cerebrale, hipertensiunii (independent de factori de mediu sau consum etanolic). Scopul acestui studiu este de a estima proporţia implicării factorilor genetici şi a celor de mediu ca surse de covariaţie a GGT (şi a altor enzime hepatice) şi markerii pentru riscul cardiovascular, folosind perechi de gemeni monozigoţi. S-au selectat 1134 bărbaţi şi 2241 femei din Australian Twin Registry. Datele au fost colectate prin chestionare trimise la domiciliu, interviuri telefonice şi recoltarea de probe biologice. Sursele variaţiei GGT, alanin aminotransferazei (ALAT) şi aspartat aminotransferazei (ASAT) şi ale covariaţiei GGT şi factorilor de risc cardiovascular au fost analizate statistic folosind modelul maximei similitudini. Valorile serice ale GGT; ALAT şi ASAT au fost influenţate aditiv de factori genetici şi de mediu. Jumătate din variaţia genetică a GGT a coincis cu cea a ALAT, ASAT sau a ambelor. S-a descoperit o corelaţie semnificativă între valoarea GGT si indicele de masă corporală, lipemie, glicemie, insulinemie şi tensiune arterială. Această corelaţie se datorează în mai mare măsură factorilor genetici decât celor de mediu. În concluzie, implicarea genetică în etiologia variaţiei enzimelor hepatice este semnificativă: atât factorii genetici, cât şi cei de mediu care afectează aceste enzime sunt implicaţi în determinarea riscului cardiovascular. (Whitfield J.B., Zhu G., Nehtler J.E., Heath A.E., Martin N.G., Genetic covariation between gamma glutamyl transferase activity and cardiovascular risk factors, *Clin Chem*, 2002, 48, 1426-1431).

Sînziana Lovin

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

EVALUAREA FUNCŢIEI VENTRICULULUI STÂNG ÎN AFECŢIUNI CARDIACE ŞI EXTRACARDIACE LA COPIL

Georgiana Russu, A.G. Dimitriu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Pediatrie

THE ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN CARDIAC AND EXTRACARDIAC DISORDERS IN CHILDREN (Abstract): The left ventricle (LV) suffers during various cardiac and extracardiac diseases. After the description of the cardiac performance during human development, the authors present the assessment of the left ventricle function in some cardiac and also extracardiac disorders of the child. There are listed the changes in myocardial structure, systolic and diastolic function in hypertrophy and dilation of the LV determined by systemic diseases that affect the pediatric patients and can lead to severe cardiac failure. **Key words**: LEFT VENTRICLE, SYSTOLIC FUNCTION, DIASTOLIC FUNCTION, CHILD

Evaluarea funcţiei ventriculului stâng (VS) este o componentă esenţială a investigării oricărui pacient cu cardiopatie cunoscută sau doar suspectată. Performanţa VS se poate aprecia noninvaziv prin ecocardiografie monodimensională (M-Eco), bidimensională (2D-Eco) şi Eco-Doppler.

Performanţa sistolică şi diastolică cresc proporţional cu vârsta gestaţională şi apoi postnatal, datorită maturării progresive a compoziţiei enzimatice şi structurale a miocardului, ca şi a schimbării condiţiilor de activitate a pompei cardiace. Prin trecerea de la circulaţia fetală cu ventriculii drept (VD) şi stâng lucrând în paralel, la circulaţia sistemică şi pulmonară independente, se produce creşterea bruscă şi importantă a fluxului sanguin pulmonar, înlocuirea circulaţiei placentare determină creşterea rezistenţei vasculare sistemice, iar consumul de oxigen al miocardului se dublează. Funcţia diastolică a VS este dependentă de relaxarea şi complianţa lui, un rol important revenind colagenului din structura miocardului. În timpul maturării cordului, fibroblaştii cardiaci determină formarea colagenului de tip I şi III, cantitatea totală de colagen fiind direct proporţională cu vârsta. În schimb, raportul colagen total/ proteine cardiace totale este invers proporţional cu vârsta, normalizându-se după 5 luni de la naştere; în aceeaşi relaţie de inversă proporţionalitate este şi raportul colagen tip I / tip III, care rămâne crescut până la vârsta de 6 ani. Tipul I determină rigiditatea miocardului, iar tipul III asigură elasticitatea acestui ţesut, explicându-se astfel complianţa redusă şi rigiditatea crescută a VS la nou-născut comparativ cu copilul mare. În consecinţă, maturarea structurală a VS determină îmbunătăţirea progresivă a funcţiei diastolice şi sistolice a acestui compartiment cardiac.

Studii efectuate la prematurul sănătos (7) au demonstrat că, în primele săptămâni de viaţă, există o discretă hipertrofie

asimetrică septală şi modificarea formei ventriculului datorită presiunii crescute din VD (fiziologică pentru această perioadă). Funcţia sistolică este în limite normale, dar mai redusă la prematur faţă de nou-născutul la termen. Studiind funcţia diastolică a VS prin ecocardiografie monodimensională, Appleton et al. au descoperit diferenţe semnificative între parametrii determinaţi la prematur (mult mai scăzuţi) faţă de sugarul la termen (2). La acesta din urmă, valorile umplerii transmitrale cresc progresiv cu vârsta în primul an de viaţă, cel mai accelerat progres observându-se în prima parte a perioadei de sugar. Umplerea atrială şi panta E–F (reflectând complianţa ventriculară) cresc în prima lună de viaţă. La prematur a fost observat un fenomen similar în prima lună, dar velocitatea umplerii rapide şi raportul E/A au crescut mai rapid la prematur decât la sugarul la termen. Funcţia diastolică a cordului prematurului s-a îmbunătăţit spectacular în primele 4 săptămâni, în special relaxarea miocardului. Velocitatea umplerii rapide creşte repede, la vârsta de 1 lună ajungând la valoarea determinată la sugarul la termen. Această creştere este lineară, sugerând o dezvoltare direct proporţională cu vârsta a performanţei diastolice. După naştere, prematurul prezintă o uşoară predominanţă atrială, mai evidentă în viaţa intrauterină. Umplerea transmitrală atrială iniţial monofazică devine bifazică (aspect normal) în primele 3 luni de viaţă. Astfel, la făt, umplerea ventriculară pare a fi dependentă de contracţia atrială, situaţie întâlnită la cordul adult bolnav. Modelul funcţiei diastolice a cordului prematur este o formă de tranziţie între stadiul fetal şi cel al nou-născutului la termen, putând fi demonstrată de creşterea raportului E/A, care este mult mai mic decât 1 la făt, subunitar la prematur, supraunitar la nou-născutul la termen şi considerabil mai mare ca 1 la adult.

Modificarea funcţiei VS în diverse condiţii patologice:

1. Hipertrofia VS (HVS) apare în multe afecţiuni, incluzând cardiomiopatia hipertrofică, obstrucţia tractului de ieşire al ventriculului stâng sau a arcului aortic, sau în hipertensiunea arterială cronică.

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este definită ca fiind caracterizată printr-o hipertrofie disproporţionată a VS şi ocazional şi a VD, care interesează mai mult septul decât peretele liber şi care, mai rar, este concentrică. Volumul ventricular este redus sau normal, iar gradientul sistolic este normal. Tipul de hipertrofie este factorul principal ce determină tulburările hemodinamice din această afecţiune. M-Eco apreciază hipertrofia septului şi peretelui posterior, pentru diagnostic fiind necesar raportul >1,5 (4). De asemenea, aspectul ecocardiografic monodimensional al valvei mitrale relevă diminuarea pantelor E–F şi A–C (aceasta din urmă prezentând şi incizura B), reflectând scăderea ratei de umplere ventriculară prin hipertrofie şi creşterea presiunii telediastolice din VS. 2D-Eco completează examenul M-Eco, confirmând hipertrofia şi distribuţia ei, permiţând vizualizarea ecostructurii miocardice. Motilitatea septului sau a altor zone interesate în hipertrofie este anormală, în sensul reducerii mişcării sistolice sau chiar absenţei contracţiei. Acest fenomen este în strânsă legătură cu hipertrofia neuniformă şi cu dezorganizarea structurii normale a miofibrilelor, exprimând eventuala disfuncţie sistolică a VS. Ca fenomen compensator, pereţii liberi fără hipertrofie au o contracţie amplă. Examenul Eco-Doppler este util pentru recunoaşterea regurgitării mitrale, aprecierea severităţii obstrucţiei şi a funcţiei diastolice a VS. Disfuncţia diastolică este evidentă la toţi pacienţii cu CMH, cu sau fără obstrucţie: complianţa ventriculară este redusă, deşi volumul telediastolic este normal sau scăzut, timpul de relaxare izovolumică este crescut, cu întârzierea deschiderii valvei mitrale, timpul de umplere rapidă diastolică este prelungit, umplerea fiind redusă cantitativ ; de asemenea, s-a demonstrat creşterea contribuţiei sistolei atriale la umplerea VS, creşterea presiunii telediastolice a VS, scăderea velocităţii undei E şi inversarea raportului E/A.

Complianţa ventriculară este determinată de elasticitatea pasivă şi activă a miocardului. Elasticitatea pasivă este scăzută datorită creşterii grosimii peretelui, dimensiunilor miocitelor şi procesului de fibroză. Elasticitatea activă este, de asemenea, redusă datorită prelungirii timpului de relaxare – proces care nu se desfăşoară complet – şi a creşterii presiunii de umplere. Relaxarea VS este prelungită datorită supraadăugării presiunii de umplere sistolice şi modificării umplerii ventriculare şi a patului coronarian, procese care au ca rezultat şi creşterea presiunii intraparietale (3). Concentraţia crescută a calciului în citosol inhibă procesul fiziologic de reducere a relaxării în momentul umplerii ventriculare rapide. Neuniformitatea regională a umplerii evoluează în paralel cu modificările morfologice.

Modificările enumerate mai sus apar şi în alte afecţiuni care determină HVS – obstrucţia tractului de ejecţie al VS (tab. I), caracteristică pentru CMH fiind, însă, disfuncţia diastolică în prezenţa unei funcţii sistolice cvasinormale.

Hipertensiunea arterială sistemică (HTA). Valorile crescute ale tensiunii arteriale, necontrolate şi persistente, determină modificarea structurii miocardului, a patului vascular coronarian şi a sistemului de conducere al cordului. Aceste modificări au drept consecinţe HVS, instalarea coronaropatiei, tulburări de conducere şi disfuncţie sistolică şi diastolică, având ca expresie clinică angina sau infarctul miocardic, aritmii (în special fibrilaţie atrială) şi insuficienţa cardiacă congestivă. HVS apare ca răspuns compensator la creşterea postsarcinii ; stimulii mecanici şi neurohormonali din HTA determină activarea creşterii celulelor miocardice şi reexprimarea genelor cu expresie în cardiomiocitele fetale. În plus, activarea sistemului renină–angiotensină (SRA), prin acţiunea angiotensinei II pe receptorii angiotensinei I, determină creşterea componentelor interstiţiului şi a matricei celulare. Astfel, HVS se produce nu doar prin hipertrofierea miocitelor, ci şi prin modificarea raportului dintre miocite şi interstiţiul scheletului miocardic (8). Apărută iniţial cu rol protector ca răspuns la creşterea stresului parietal, pentru a menţine debitul cardiac la valori adecvate, în final, HVS determină disfuncţie miocardică, diastolică şi apoi sistolică. Disfuncţia diastolică asimptomatică la pacienţii hipertensivi fără hipertrofia ventriculului stâng este de 33%. Creşterea cronică a postsarcinii şi HVS afectează atât faza precoce activă de relaxare, cât şi complianţa diastolei ventriculare. Etapa următoare este reprezentată de disfuncţia sistolică asimptomatică. În timp, VS hipertrofiat nu mai reuşeşte compensarea prin creşterea debitului cardiac şi cavitatea lui începe să se dilate. Treptat, funcţia sistolică a VS scade tot mai mult, activând sistemele neurohormonal şi SRA, ceea ce determină retenţie hidrosalină şi vasoconstricţie periferică, suprasolicitând VS deja compromis. Astfel se instalează disfuncţia sistolică simptomatică. Apoptoza, stimulată de hipertrofia miocitelor şi dezechilibrul dintre factorii activatori şi inhibitori, joacă un rol important în trecerea de la stadiul compensat la decompensare. Pacientul poate deveni simptomatic în timpul stadiului asimptomatic al disfuncţiei sistolice sau diastolice datorită modificărilor postsarcinii sau altor agresiuni asupra miocardului – ischemie sau infarct. Creşterea bruscă a valorilor tensiunii arteriale poate determina apariţia edemului pulmonar fără modificarea fracţiei de ejecţie a VS.

TABELUL I

Clasificarea diverselor forme congenitale de obstrucţie a tractului de ejecţie a VS

Obstacol subvalvular • Stenoză membranară discretă prin diafragm • Pinten fibromuscular • Tunel fibromuscular • Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă - obstrucţie dinamică
Stenoză valvulară pe : • Unicuspidie aortică • Bicuspidie aortică • Displazia valvelor aortice
Obstacol supravalvular • Discret (membranos) • Hipoplazie sau atrezie aortică • Arc aortic întrerupt • Coarctaţia de aortă

Alte afecţiuni însoţite de HVS : Cauze metabolice : glicogenoze (boala Pompe), mucopolizaharidoze (sindromul Hurler, Hunter), nou-născutul din mamă diabetică ; anomalii mitocondriale ; ataxia Friedreich ; depunere de fier în cardiomiocite – hemosideroză, anemii cronice dependente de transfuzii repetate (β-talasemie). La aceşti pacienţi, ecocardiografia relevă : îngroşarea simetrică a pereţilor VS, modificarea contractilităţii peretelui posterior şi a fazei de relaxare, dimensiuni normale ale cavităţilor ventriculare şi funcţie sistolică normală (3). Când încărcarea miocardică cu fier este severă, apare insuficienţa cardiacă congestivă cu dilatarea VS şi scăderea fracţiei de ejecţie.

2. Cardiomiopatia dilatativă (CMD) este caracterizată prin dilatare şi hipokinezie difuză a VS, cu scăderea debitului cardiac şi creşterea presiunilor intracavitare.

Disfuncţia sistolică este exprimată de scăderea tuturor indicilor sistolici (fracţia de scurtare, fracţia de ejecţie <50%). Grosimea pereţilor este normală sau scăzută. Absenţa hipertrofiei pereţilor poate diferenţia bolnavii cu CMD de cei cu HTA, care pot ajunge în stadiul de insuficienţă cardiacă globală, aceştia prezentând HVS concentrică (1). Motilitatea pereţilor ventriculari este difuz afectată, dar există şi forme cu hipokinezie segmentară, aceştia având funcţia ventriculară globală mai bună şi prognostic mai bun. Disfuncţia diastolică este determinată de creşterea treptată a presiunii telediastolice din VS, având ca rezultat modificarea relaxării şi complianţei ventriculare. În evoluţie poate apare aspectul de "pseudonormalizare". Reducerea timpului de decelerare <115ms este un factor prognostic independent, semnalând necesitatea transplantului cardiac la această categorie de bolnavi.

Disfuncţia miocardică apare prin agresarea cardiomiocitelor la diverse niveluri. Astfel, există cazuri familiale (incidenţă 30%), cu susceptibilitate determinată genetic, fiind demonstrată prevalenţa complexului de histocompatibilitate HLA–DR4.

Malformaţiile congenitale cardiace cu şunt important stânga – dreapta la nivel ventricular şi al marilor vase – persistenţa canalului arterial, fereastra aorto–pulmonară, DSV de dimensiuni mari - determină suprasolicitarea de volum a VS, gradul dilatării fiind un marker util pentru aprecierea severităţii şuntului.

Pacienţii cu deficit de carnitină – proteină lizozomală esenţială pentru transportul acizilor graşi în matricea mitocondrială – prezintă ecografic ventriculi dilataţi, cu funcţionalitate redusă. Terapia de substituţie a determinat evoluţie clinică şi ecocardiografică evident favorabilă (6).

Hipoxia de diverse cauze determină hipokinezie globală, determinând disfuncţie sistolică şi diastolică : suferinţa perinatală (compresiunea cordonului ombilical în timpul naşterii, placenta previa, ruptura uterină), originea aberantă a arterei coronare stângi din artera pulmonară, arteriopatia calcefiantă infantilă (mediocalcoza coronarelor), boala Kawasaki, diabetul zaharat cu modificări microangiopatice, consumul de cocaină (spasm arterial), radioterapia pentru neoplasme mediastinale, modificări aterosclerotice premature, progeria.

Fibroelastoza endocardică - afecţiune cu determinism multifactorial, constă în îngroşarea importantă şi difuză a endocardului ventricular. A fost clasificată în două tipuri: *forma primară* - la sugar are ca manifestare clinică mărirea cordului şi insuficienţă cardiacă congestivă cu disfuncţie sistolică importantă; *forma secundară* - asociată unui grup heterogen de malformaţii cardiace congenitale care determină supraîncărcarea VS şi creşterea stresului parietal (stenoza sau atrezia aortică valvulară, stenoza subaortică). Ecocardiografic, forma primară prezintă dimensiuni normale sau uşor crescute ale septului interventricular şi peretelui posterior al VS. Diametrele sistolic şi diastolic ale VS sunt mărite, endocardul are aspect hiperecogen, iar fracţia de scurtare şi fracţia de ejecţie sunt scăzute, atestând disfuncţia sistolică ventriculară. Disfuncţia diastolică este explicabilă prin afectarea complianţei ventriculare datorită cantităţii crescute de colagen, elastină şi fibrină în endocardul ventricular, ceea ce conferă aspect macroscopic "de porţelan". Examinarea Doppler deseori relevă regurgitare mitrală, chiar în absenţa modificărilor examenului fizic.

Infecţiile reprezintă un grup important de afecţiuni care determină apariţia CMD: infecţiile virale - miocardita cu enterovirusuri (Coxsackie A, B, echovirus), HIV, rujeola, rubeola, varicela, virusul Ebstein-Barr, infecţii bacteriene - difteria, tuberculoza, sepsisul sever, infecţia cu Mycoplasma, infecţiile parazitare - Toxoplasma, Toxocara, Cysticercus.

Deficitele nutriţionale - malnutriţia proteică sau protein-calorică, deficitul sever de vitamine, seleniu, fier, dezechilibrul electrolitic - determină scăderea masei ventriculare şi a debitului cardiac proporţional cu scăderea greutăţii corporale, dar funcţia sistolică şi diastolică sunt menţinute în limite relativ normale. Aceste date au fost confirmate de cercetări experimentale (5). S-a observat reducerea funcţiei diastolice la pacienţii cu anorexie nervoasă. Unii autori au raportat reducerea funcţiei sistolice doar la cazurile cu scădere ponderală mai mult de 40% din greutatea ideală.

Tahiaritmiile pot determina cardiomiopatie dilatativă prin scăderea debitului cardiac datorită reducerii diastolei (cardiomiopatie ritmică).

Agenţii toxici incriminaţi în apariţia dilataţiei VS: alcool, cobalt, amfetamine, ipeca. Antraciclinele, agenţi antineoplazici, determină CMD în 30% cazuri, cu debut acut sau tardiv: tipul de debut acut este reprezentat de instalarea disfuncţiei VS în timpul sau imediat după administrarea antraciclinelor; cardiotoxicitatea cu instalare progresivă este manifestă la 1 an de la începerea chimioterapiei şi persistă chiar după întreruperea tratamentului; debutul tardiv se manifestă după o perioadă de latenţă de peste 1 an după terminarea tratamentului, fiind determinat de scăderea contractilităţii şi subţierea peretelui VS, ceea ce are ca rezultat creşterea stresului parietal şi instalarea progresivă a disfuncţiei sistolo-diastolice. S-a constatat o discretă modificare a funcţiei sistolice la 17% pacienţi după prima doză de doxorubicină (3). Majoritatea pacienţilor care au primit cel puţin 228mg/m^2 prezintă creşterea tensiunii parietale sau reducerea contractilităţii la efort. De aceea, în cursul tratamentului cu doxorubicină este importantă monitorizarea fracţiei de ejecţie, a cărei scădere impune oprirea chimioterapiei. Modificări sugestive pentru afectarea relaxării ventriculare pot precede reducerea fracţiei de ejecţie la pacienţi cu administrări seriate de doxorubicină.

O patologie diversă afectează funcţia ventriculului stâng, uneori atât de subtil, încât numai explorarea ecocardiografică completă şi aplicarea formulelor de apreciere a dinamicii are şansa de a evidenţia disfuncţia, chiar în absenţa semnelor de suferinţă cardiacă sau în prezenţa unor semne nespecifice care sunt deseori atribuite bolii de bază. Importanţa acestor investigaţii performante are un interes practic deosebit, prin precocitatea depistării complicaţiei cardiace.

BIBLIOGRAFIE

1. Apetrei E., *Ecocardiografie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990.
2. Appleton R.S., Graham T.P., Cotton R.B. et al., Altered early left ventricular diastolic cardiac function in the prematur infant, *Am J Cardiol*, 1987, 59, 1391-1394.
3. Denfield S.W., Gajarski R.J., Towbin J.A., Cardiomyopathies, in: *The science and practice of pediatric cardiology*, Garson A., Bricker J.T., Fisher D.J., Neish S.R. eds., 2nd edition, Ed. Williams&Wilkins, Baltimore, 1998, 1851-1878.
4. Feigenbaum H., *Echocardiography*, *5th* edition, Ed. Williams&Wilkins, Baltimore, 1994.
5. Fioretto J.R., Querioz S.S. et al., Ventricular remodeling and diastolic myocardial disfunction in rats submitted to protein-caloric malnutrition, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282 (4), 1327-33.
6. Helton E., Darragh R. et al., Metabolic aspects of myocardial disease and the role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy, *Pediatrics*, 2000, 105,1260-1270.
7. Kozak-Barany A., Jokinen E., Rantonen T., Saraste M. et al., Efficiency of left ventricular diastolic function increases in healthy full - term infants during the first months of life: a prospective follow - up study, *Early Hum Dev*, 2000, 57, 49-59.
8. Schoen F.J., The heart, in: *Pathologic Basis of Disease*, Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. eds., 6th edition, Ed. WB Saunders Comp, 1999, 564-565.
9. Singh G.R., Malathi K.E., Kasliwal R.R., An evaluation of cardiac function in malnourished children by non-invasive methods, *Ind Pediatr*, 1989, 26, 875-880.

NOUTĂŢI

CONSUMUL DE CAFEA POATE FI UN FACTOR DE PREVENŢIE AL LITIAZEI BILIARE LA PERSOANELE DE SEX FEMININ

Un studiu prospectiv realizat pe o durată de 20 ani (1980-2000) a evidenţiat o posibilă asociere între consumul de cafea şi diagnosticul de litiază biliară simptomatică. Studiul a inclus 80898 de femei cu vârste cuprinse între 34 şi 59 de ani fără antecedente de litiază biliară. Pentru raportare au fost folosite chestionare bianuale care au pus în evidenţă consumul de cafea şi eventual efectuarea colecistectomiei (ca „marker" al litiazei biliare simptomatice). Pe parcursul celor 20 de ani, au fost colecistectomizate 7811 de paciente. Riscul relativ al colecistectomiei la persoanele consumatoare de cafea, a fost mai mic comparativ cu cele care nu consumau cafea, iar acest risc scade o dată cu creşterea cantităţii de cofeină (max. 800 mg) sau a numărului de ceşti (max. 4) consumate zilnic. Rezultatele studiului sugerează un posibil efect pozitiv al cafelei în prevenţia litiazei biliare simptomatice la persoanele de sex feminin (Leitzmann M.F. et al., Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women, *Gastroenterol*, 2002, 123, 6).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

DISPLAZIA ARITMOGENĂ A VENTRICULULUI DREPT

Carmen Grigoriu[1], **Doina Butcovan**[2], **V. Astărăstoae**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicină Legală
2 Disciplina de Morfopatologie

ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA (Abstract): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) is a new form of cardiomyopathy probably more frequent than commonly reported. The incidence is unknown. ARVD is a heart muscle disorder of unknown cause that is characterised pathologically by fibro-fatty replacement of the right ventricular myocardium. It is a rare but important cause of sudden cardiac death in young, otherwise healthy persons. The right ventricle should be extensively sampled histologically in all cases of sudden unexpected death, expecially those that are exercise related. The disease is often familial (about 30%) with an autosomal dominant inheritance. Key words: HUMAN, CARDIOMYOPATHY, ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA, SUDDEN CARDIAC DEATH

Cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept sau displazia aritmogenă a ventriculului drept (ARVD) este o afecţiune a muşchiului cardiac de etiologie necunoscută, caracterizată clinic printr-o instabilitate electrică cu tendinţă la aritmii ventriculare secundare datorată înlocuirii progresive a ţesutului miocardic ventricular drept cu ţesut fibroadipos (1,2,3,4). Definiţia OMS a acestei maladii: înlocuire fibroadipoasă progresivă a miocardului, iniţial focal dar putându-se secundar întinde la nivelul întregului ventricul drept sau chiar la nivelul celui stâng (5).

EPIDEMIOLOGIE ŞI ETIOPATOGENIE

Incidenţa maladiei în populaţia generală este necunoscută. În nordul Italiei această patologie pare a fi cauza cea mai frecventă a morţilor subite legate de efortul fizic (2). În SUA, ARVD este o cauză relativ neobişnuită de moarte subită; această incidenţă scăzută nu poate fi explicată (6).

Etiologia şi patogeneza acestei boli rămâne încă obscură cu toate că au fost avansate mai multe teorii:

Teoria disontogenetică: absenţa miocardului este considerată ca fiind consecinţa unei aplazii sau hipoplazii a peretelui ventriculului drept (7,8,9,10,11). Unii autori propun ca această maladie să fie privită ca un defect structural cardiac major prezent la naştere, astfel încât el poate fi trecut în cadrul bolilor cardiace congenitale (12). Utilizarea termenului de displazie este în acord cu acest punct de vedere. Loire et al. susţin şi ei ipoteza că ARVD este o afecţiune constituţională deseori determinată genetic; ei afirmă că este probabil ca această maladie să fie prezentă încă de la naştere însă numai formele majore să se exprime de o manieră congenitală printr-un deces rapid - veritabilele maladii Uhl (13).

Teoria degenerativă: consideră pierderea miocardului ca fiind consecinţa morţii progresive a miocitelor datorată unor defecte metabolice sau ultrastructurale.

Existenţa unor cazuri familiale a sugerat că această maladie este genetică cu transmitere autosomal dominantă, penetraţie variabilă şi polimorfism în expresia fenotipică (14,15,16,17). Într-un studiu multicentric pe 42 inimi cu ARVD, Corrado et al. au constatat că într-un caz din 5 una sau mai multe rude erau purtătoare ale acestei afecţiuni (18). Studiile lui Rampazzo et al. pe două familii au arătat existenţa unor defecte a unor gene situate pe cromozomii 14 (14q23-q24) şi 1 (1q42-q43) (19). Cazuri sporadice prin mutaţii ar putea fi de asemenea posibile (13).

Teoria inflamatorie: înlocuirea cu ţesut fibroadipos este vazută ca un proces de vindecare cu trecerea spre o «miocardită cronică» (20,21,22). Dispariţia miocardului ventriculului drept ar putea fi deci consecinţa unor leziuni inflamatorii necrotice urmată de un proces de reparare prin ţesut fibroadipos. Astfel, o reacţie miocardică infecţioasă şi/sau imună ar putea interveni în etiologia şi patogenia acestei maladii (20). Acest lucru nu este în contrast cu apariţia familială a bolii deoarece nu poate fi exclusă o predispoziţie genetică la infecţii virale. Pe baza existenţei frecvente a infiltratelor limfocitare, Basso et al. sugerează de asemenea că atrofia miocardică din ARVD pare a fi consecinţa unor leziuni dobândite (moarte miocitară) urmate de un proces de reparare (înlocuire cu ţesut fibroadipos), mediate printr-o miocardită focală (23). Loire et al. par a nu fi de acord cu teoria inflamatorie deoarece în seria largă studiată de ei (100 cazuri) nu au găsit niciodată miocite necrotice (13).

Teoria apoptozei: a fost recent avansată, explicând apariţia ARVD prin moartea celulară programată (24). Aşa cum involuţia miocardului ventricular drept este rezultatul unei remodelări normale postnatale cel mai probabil mediată de apoptoză, în ARVD muguri anormali de apoptoză recurentă sau continuă ar putea determina dispariţia progresivă a miocardului şi înlocuirea cu ţesut fibroadipos. Mallat et al. au arătat că apoptoza celulelor miocardice este prezentă în ARVD putând fi cauza pierderii miocitelor în această maladie (25). Factorii care declanşează apoptoza celulelor miocardice în ARVD rămân a fi elucidaţi.

În concluzie, etiopatogenia ARVD nu este încă elucidată. Rămâne de stabilit dacă este vorba despre o maladie congenitală, o boală degenerativă cu determinism genetic sau există o fragilitate congenitală faţă de anumiţi germeni care ar acţiona prin intermediul unei miocardite sau a unui răspuns imun inadecvat.

ASPECTE ANATOMOPATOLOGICE

În ARVD cordul are dimensiuni normale sau uşor crescute. Ventriculul drept apare dilatat, adesea numai focal, iar grosimea miocardului la acest nivel este diminuată cu cel puţin 2 mm. Dilatările anevrismale pot apare oriunde la nivelul ventriculului drept însă ele sunt frecvent localizate la nivelul infundibulului, apexului şi segmentului posterobazal descriind ceea ce a fost numit «triunghiul displaziei». Unii autori consideră această distribuţie anevrismală ca fiind patognomonică pentru ARVD (23). Septul interventricular este rar afectat în această maladie. Obişnuit, grăsimea epicardică nu este semnificativ crescută, iar ventriculul stâng este normal, deşi recent a fost apreciat că cicatricile subepicardice sunt prezente în peste 50% din cazuri (21,26). Loire şi col. au studiat 100 specimene la care diagnosticul de ARVD a fost întotdeauna suspicionat încă de la examenul macroscopic al cordului (13). Toate cazurile studiate au fost morţi subite; nici un subiect nu a prezentat tulburări cardiace înaintea morţii care să motiveze un examen medical. Examenul macroscopic a permis identificarea afecţiunii pe secţiunile transversale de la nivelul masei ventriculare datorită îngustării extreme sau dispariţiei miocardului la nivelul peretelui anterior al ventriculului drept în timp ce peretele ventricular posterior avea o grosime normală. Transiluminarea cu ajutorul unei lămpi introduse prin artera pulmonara în ventriculul drept, a pus foarte bine în evidenţă, înaintea disecţiei, îngustarea peretelui şi absenţa structurilor opace din zonele anormale ale ventriculului drept. Tranziţia dintre zona sănătoasă şi cea hipoplazică se făcea de o manieră abruptă. Pilierii subendocardici erau respectaţi pe unele zone anormale. Valva tricuspida era normal situată şi constituită. Peretele ventricular avea uneori o grosime normală însă era constituit numai din ţesut adipos. Burke şi col. arată că modificările macroscopice nu sunt o condiţie sine qua non pentru diagnosticul de ARVD. Ei descriu două cazuri de moarte subită la efort fizic la care lipsea aspectul macroscopic de infiltrare cu ţesut adipos a peretelui ventricular care avea o grosime normală (27) şi ajung astfel la concluzia că o înlocuire adipoasă marcată, vizibilă macroscopic, nu este esenţială pentru diagnosticul de ARVD însă atunci când aceasta este prezentă ea orientează prelevările pentru microscopie. Autorii recomandă ca şi în lipsa unui aspect macroscopic relevant pentru o ARVD să fie efectuate şase prelevări de la nivelul peretelui liber al ventriculului drept, în porţiunea apicală şi bazală (anterior, lateral şi posterior); acest lucru apare imperios necesar la cazurile de moarte subită survenite cu ocazia unui efort fizic în care există cicatrici subepicardice la nivelul ventriculului stâng (27).

Caracteristicile histologice ale maladiei sunt destul de variate. Există încă o lipsă de consens în ceea ce priveşte criteriile microscopice ale diagnosticului de ARVD (27). Trei elemente pot fi sau nu prezente: fibroza, ţesutul adipos şi inflamaţia. Infiltrarea adipoasă a miocardului ventriculului drept este de obicei considerată ca un criteriu sine qua non pentru diagnosticul de cardiomiopatie ventriculară dreaptă. Această afecţiune a fost subclasificată din punct de vedere anatomopatologic în funcţie de proporţia de ţesut adipos şi ţesut fibros prezente. Astfel, cercetătorii italieni (23) recunosc o formă lipomatoasă pură şi una fibrolipomatoasă iar Lobo et al. propun adăugarea unei a treia forme în care miocardul este complet absent iar ţesuturile epi şi endocardice sunt acolate (21). Recent s-a sugerat că infiltrarea masivă cu ţesut adipos a ventriculului drept, în absenţa fibrozei, ar trebui considerată o entitate separată care nu este atât de frecventă şi aritmogenă ca ARVD (26). Alţi autori sugerează că infiltrarea cu ţesut adipos ar putea reprezenta un stadiu precoce al maladiei înainte de apariţia fibrozei (28). Prezenţa leziunilor de miocardită este variabilă şi de regulă nu este considerată ca o caracteristică histologică a maladiei.

O revizuire a datelor disponibile asupra ARVD arată că cu cât caracteristicile de diagnostic sunt mai nespecifice cu atât există păreri controversate în ceea ce priveşte relevanţa proporţiei de ţesut adipos şi fibros pentru diagnostic. Burke et al. propun ca trei elemente histologice aflate într-o distribuţie tipică să fie definitorii pentru diagnosticul de ARVD (26,27). Aceste elemente sunt reprezentate de infiltratul adipos (care poate fi macroscopic minim sau chiar apreciat numai microscopic), fibroză şi leziunile degenerative (miocite vacuolate situate în ariile de fibroză). Distribuţia acestor trei elemente este prezentă în ventriculul drept (predominant subendocardic, subepicardic sau chiar transmural) (26) dar şi în ventricul stâng, într-o localizare pur subepicardică. Marea majoritate a autorilor consideră că ARVD este caracterizată, din punct de vedere anatomopatologic, printr-o înlocuire a miocardului ventriculului drept cu ţesut fibroadipos (1,2,3). Task Force consacrată acestei maladii consideră înlocuirea cu ţesut fibroadipos pe biopsiile endomiocardice drept unul dintre criteriile majore de diagnostic în ARVD (4). Frecvent această afecţiune apare ca o maladie segmentară a ventriculului drept însă au fost descrise cazuri cu afectare difuză a acestuia şi anomalii ventriculare stângi (29). Implicarea ventricului stâng în ARVD constă în insule de fibroză interstiţială, prezenţa de plaje de adipocite, dezorganizare arhitecturală, fibroză endocardică şi anizocitoză miocardică (29).

ARVD ŞI MOARTEA SUBITĂ

Displazia aritmogenă a ventriculului drept se poate manifesta prin moarte subită, uneori aceasta fiind singurul semn al maladiei. Vârsta medie a subiecţilor care mor subit este de regulă în a treia decadă de viaţă (2). Frecvenţa morţii subite ca expresie a ARVD este crescută. Basso şi col. găsesc 80% cazuri de moarte subită pe o serie de 30 specimene (23). Corrado et al. găsesc 89% cazuri, 42% din acestea erau legate de un efort fizic (18). Un alt studiu al aceleiaşi echipe, realizat pe o serie de tineri atleţi găseşte o frecvenţă a morţii subite de 30% în cursul activităţilor sportive (3). Efortul fizic pare să fie un factor declanşant important al morţii subite.

Moartea subită în ARVD se datorează tulburărilor de ritm ventricular. Mecanismul apariţiei acestora mai ales în timpul unui efort fizic ar putea fi următorul: creşterea întoarcerii venoase la nivelul cavităţilor cardiace drepte ar provoca o distensie a peretelui miocardic încetinind astfel conducerea la nivelul regiunilor displazice; această încetinire ar favoriza fenomenele de reintrare cu apariţia unei tahicardii ventriculare ce degenerează într-o fibrilaţie ventriculară (28). De asemenea catecolaminele eliberate de sistemul nervos autonom cu ocazia efortului fizic ar juca şi ele un rol de factor favorizant.

CONCLUZII

Displazia aritmogenă a ventriculului drept este o maladie a cărei etiopatogenie este încă neclară şi adesea ea este subdiagnosticată. Subiecţii afectaţi sunt persoane tinere, aparent sănătoase, frecvent practică un sport şi prezintă un cord normal la un examen clinic de rutină. Expresia clinică a displaziei aritmogene a ventriculului drept este diferită pentru cardiologi (tahicardii ventriculare recidivante sau insuficienţă cardiacă în formele cu atingere a ventriculului stâng) şi pentru medicii legişti care sunt confruntaţi cu moartea subită. Datorită existenţei formelor familiale de boală, stabilirea diagnosticului de ARVD, uneori printr-un examen postmortem, este de o mare importanţă. Interesul acestui diagnostic rezidă în a identifica maladia posibililor purtători, uneori asimptomatici, din rândul celorlalţi membri ai familiei unui subiect cu moarte subită prin ARVD şi a preveni astfel noi cazuri de moarte subită.

G. Fontaine remarcă că ARVD este mai mult decât o problemă medicală; ea este o problemă de sănătate publică atunci când prin profesiunea pe care o are purtătorul acestei afecţiuni (ex. pilot), el nu riscă numai o moarte subită proprie ci expune şi alţi oameni riscului de moarte violentă.

BIBLIOGRAFIE

1. Marcus F.I., Fontaine G.H., Guiraudon G., Frank R., Laurenceau J.L., Malergue S., Grosgogeat Y., Right ventricular dysplasia, *Circulation*, 1982, 65, 384-398.
2. Thiene G., Nava A., Corrado D., Rossi L., Pennelli N., Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people, *N Engl J Med*, 1988, 318, 129-133.

3. Corrado D., Thiene G., Nava A., Rossi L., Sudden death in young competitive athletes : clinciopathologic correlations in 22 cases, *Am J Med*, 1990, 89, 588-596.
4. McKenna W.J., Thiene G., Nava A., Fontaliran F., Blomstrom-Lundqvist C., Fontaine G., Camerini F., Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplazia/ cardiomyopathy, *Br Heart J*, 1994, 71, 215-218.
5. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B. et al., Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathy, *Circulation*, 1996, 841-842.
6. Goodin J.C., Farb A., Smialek J.E., Field F., Virmani R., Right ventricular dysplasia associated with sudden death in young adults, *Mod Pathol*, 1991, 4, 702-706.
7. Frank R., Fontaine G., Vedel J., Mialet G., Sol C., Guiraudon G., Grosgogeat Y. Electrocardiologie de quatre cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene, *Arch Mal Coeur*, 1978, 71, 963-972.
8. Osler W.M., *The principles and practice of medicine*, 6th ed., Ed. D'Appleton & Co, New York, 1905.
9. Bharati S., Ciraulo D.A., Militch M., Rosen K.M., Lev M., Inexcitable right ventricle and bilateral bundle branch block in Uhl's disease, *Circulation*, 1978, 57, 636-644.
10. Vecht R.J., Carmichael J.S., Gopal R., Uhl's anomaly, *Br Heart J*, 1979 ; 41, 676-682.
11. Bharati S., Feld A.W., Bauerfeind R., Kattus A.A., Lev M., Hypoplasia of the right ventricular myocardium with ventricular tachycardia, *Arch Pathol Lab Med*, 1983, 107, 249-253.
12. Braunwald E., *Heart Disease : A textbook of cardiovascular medicine*, Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1984.
13. Loire R., Tabib A., Dysplasie ventriculaire droite arythmogene et maladie d'Uhl, *Ann Pathol*, 1998, 18 (3), 165-171.
14. Rakover C., Rossi L., Fontaine G., Sasel B., Markez J., Voncina D., Familial arrhythmogenic right ventricular disease, *Am J Cardiol*, 1986, 58, 377-378.
15. Nava A., Scognamiglio R., Thiene G., Canciani B., Daliento L., Buja G.F., Stritoni P., Fasoli G., Dalla Volta S., A polymorphic form of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia, *Am J Cardiol*, 1987, 59, 1405-1409.
16. Nava A., Thiene G., Canciani B., Scognamiglio R., Daliento L., Buja G.F., Martini B., Stritoni P., Fasoli G., Familial occurrence of right ventricular dysplasia : a study involving nine families, *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12, 1222-1228.
17. Buja G.F., Nava A., Daliento L., Scognamiglio R., Miorelli M., Canciani B., Alampi G., Thiene G., Right ventricular cardiomyopathy in identical and nonidentical young twins, *Am Heart J*, 1993, 126, 1187-1193.
18. Corrado D., Basso C., Thiene G., McKenna W.J., Davies M.J., Fontaliran F. et al., Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : a multicentric study, *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30, 1512-20.
19. Rampazzo A., Nava A., Danieli G.A., Buja G.F., Daliento L., Fasoli G., Scognamiglio R., Corrado D., Thiene G., The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24, *Hum Mol Genet*, 1994, 3, 959-962.
20. Thiene G., Corrado D., Nava A., Rossi L., Poletti A., Boffa G.M., Daliento L., Pennelli N., Right ventricular cardiomyopathy : is there evidence of an inflammatory aetiology ?, *Eur Heart J*, 1991, 12 (suppl D), 22-25.
21. Lobo F.V., Heggtveit H.A., Butany J., Silver M.D., Edwards J.E., Right ventricular dysplasia : morphological findings in 13 cases, *Can J Cardiol*, 1992, 8, 261-268.
22. Hofmann R., Trappe H.J., Klein H., Kemnitz J., Chronic (or healed) myocarditis mimicking right ventricular dysplasia, *Eur Heart J*, 1993, 14, 717-720.

23. Basso C., Thiene G., Corrado D., Angelini A., Nava A. Valente M., Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis?, *Circulation*, 1996, 94, 983-991.
24. James T.N., Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart : from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias, *Circulation*, 1994, 90, 556-573.
25. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F., Franck R., Durigon M., Fontaine G., Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia, *N Engl J Med*, 1996, 335, 1190.
26. Burke A.P., Farb A., Tashko G., Virmani R., Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium : Are they different disease ?, *Circulation*, 1997, 97, 1571-1580.
27. Burke A.P., Robinson S., Radentz S., Smialek J., Virmani R., Sudden death in right ventricular dysplasia with minimal gross abnormalities, *J Forensic Sci*, 1999, 44 (2), 438.
28. Fontaine G., Fontaliran F., Franck R., Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies. Clinical forms and main differential diagnoses, *Circulation*, 1998, 97, 1532-1535.
29. Pinamonti B., Sinagra G., Salvi A., Di Lenarda A., Morgera T., Silvestri F., Bussani R., Camerini F., Left ventricular involvement in right ventricular cardyiomyopathy, *Am Heart J*, 1992, 123, 711-724.

NOUTĂŢI

PROFILUL INTERDIALITIC AL TENSIUNII ARTERIALE LA PACIENŢII HEMODIALIZAŢI

Hipertensiunea arterială este o Problemă comună la pacienţii cu hemodializă cronică. Cu toate acestea, însă, comportamentul tensiunii arteriale (TA), între şedinţele de hemodializă, nu este pe deplin cunoscut şi rar monitorizat în practică. Pentru studierea acestei probleme, autorii lucrării au utilizat o monitorizare ambulatorie continuă (ABPM) de câte 44 ore, la 71 de pacienţi hemodializaţi cronic, neselectaţi. A fost semnalată o creştere a tensiunii arteriale în perioada interdialitică (veghe ziua 1 : 135/84 +/- 23/14 mm Hg ; veghe ziua 2 : 140/86 +/- 22/15 mm Hg, $p < 0.05$; somn ziua 1 : 130/77 +/- 24/15 mm Hg ; somn ziua 2 : 136/80 +/- 24/15 mm Hg, $p < 0.05$). Corelaţia între media tensiunii arteriale în cele 44 ore de monitorizare şi sporul ponderal (IDWG) nu a fost semnificativă ($r = -0.07$ pentru TA sistolică şi $r = -0.09$ pentru TA diastolică). Hipertensiunea necontrolată (media 44 h BP >/ =135/85 mm Hg) a fost diagnosticată la 58 (55%) pacienţi. Pacienţii cu HTA necontrolată au avut valori tensionale mari pre- şi posthemodializă, TA mari în fiecare zi şi noapte din perioada interdialitică, precum si o valore mare a raportului TA diastolice noapte/zi din a doau zi interdialitică. Aceşti pacineţi primeau, de asemenea, un mare număr de medicamete vasoactive (1.5 vs. 0.6 la cei cu TA controlată, $p = 0.001$). nu s-a remarcat o diferenţă între kt/V, hematocrit, doza săptămânală de eritropoetină la pacienţii cu TA controlată fată de cei cu TA necontrolată. Perioada zilei câd s-a efectuat şedinţa de hemodializă (dimineaţa sau după- amiaza) nu a avut impact pe valorile TA sau pe profilul diurn. Prin urmare, la pacienţii hemodializaţi, valorile TA din perioada interdialitică, sunt slab controlate, înregistrâdu-se o creştere progresivă a valorilor tensionale şi o tendinţă de a dispărea scăderea nocturnă a TA pe măsură ce perioada interdialitică avansează. Sunt necesare studii ulterioare pentru a determina dacă tratamentul direcţonat asupra modificărilor TA din perioada interdialitică poate schimba prognosticul pacienţilor hemodializaţi (Santos S.F., Mendes R.B., Santos C.A., Dorigo D., Peixoto A.J., Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients, *Am J Nephrol*, 2003, 23, 96-105).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ACTUALITĂŢI PRIVIND LEZIUNILE VALVULARE CARDIACE DEGENERATIVE

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Alina Burdujan
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologică „Ion Enescu”

ACTUALITIES REGARDING THE DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASE (Abstract) : The degenerative valvular heart disease became prioritary from the epidemiological point of view by contrast with the rheumatismal one, as a consequence of the increase of the economic standard and of average life expectancy. The calcific aortic stenosis is the most frequently encountered among the valvular heart lesions. Since the history of this disease is not well known, many efforts have been made in order to research all its aspects from the etiology to therapeutical and prophilactic methods. **Key words**: DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASE

Progresul tehnic şi economic al societăţii umane a determinat profunde modificări şi în domeniul epidemiologiei leziunilor valvulare cardiace. În ultimele decenii s-a constatat o creştere semnificativă a incidenţei leziunilor valvulare degenerative, care au devenit prioritare în ţările al căror standard economic a permis creşterea speranţei de viaţă a populaţiei. Leziunile valvulare reumatismale au rămas o problemă doar în ţările cu standard economic scăzut şi la nivel constant epidemiologic se menţin leziunile valvulare secundare malformaţiilor congenitale cardiace (14). Patologia valvulară degenerativă se referă la modificările valvulare aortice şi la calcificările inelului mitral prin care se realizează variante de exprimare anatomo-clinică complexe şi multiple, dar prioritatea o deţine stenoza aortică calcifiantă. Această leziune valvulară este apreciată la o frecvenţă de 4%, deşi scleroza valvelor aortice apare cu o frecvenţă de 28% la o vârstă medie de 80 ani. Factorii etiologici implicaţi în dezvoltarea leziunilor valvulare degenerative sunt încă în studiu. Deşi s-au analizat toţi factorii de risc convenţionali semnificativi pentru ateroscleroză, nu s-au putut face corelaţii ferme în legătură cu prezenţa şi severitatea leziunilor valvulare degenerative. Vârsta rămâne un factor important mai ales în discuţia prognosticului şi a posibilităţilor terapeutice ale valvulopatiiilor degenerative, deoarece deşi frecvenţa acestor leziuni este maximă la vârste avansate, ocazional pot fi întâlnite şi în jurul vârstei de 50 ani. Alături de vârstă, se discută, ca predictori ai stenozelor valvulare aortice calcifiante, nivelurile serice ale calciului ionizat (5,14), nivelul LDL colesterolului şi fumatul (12,13). Astfel, la un nivel al LDL colesterolului peste 130mg/dl s-a remarcat progresie anuală mai rapidă a calcificărilor valvelor aortice comparativ cu pacienţii cu nivele ale LDL colesterolului sub 130mg/dl şi, la fel de important, s-a constatat că aceste calcificări sunt comparabile cu progresia calcificărilor coronariene (13). Unele studii remarcă incidenţa crescută a asocierii hipertensiunii arteriale cu stenozele valvulare aortice degenerative, dar fără a se putea face aprecieri asupra naturii şi implicaţiilor acestei asocieri (10). De asemenea, s-a constatat că la pacienţii vârstnici supuşi dializei cronice, durata hemodializei, suplimentele de calciu şi nivelurile creatininei serice sunt predictori de progresie rapidă a stenozelor aortice calcifiante (17). Odată cu recunoaşterea acestui tip de leziuni valvulare cardiace ca entităţi aparte, s-au concentrat eforturile de cercetare pentru definirea particularităţilor şi a deosebirilor de alte tipuri de leziuni cu rezultat similar şi mai ales disocierea particularităţilor în raport cu ateroscleroza.

Studiile anatomopatologice şi histochimice efectuate la decedaţi şi pe valve obţinute chirurgical au adus unele precizări.

Leziunea timpurie a stenozei aortice valvulare calcifiante este reprezentată de înlocuirea laminei elastice subendoteliale prin infiltrat celular macrofagic şi limfocitar de tip T, celule activ pozitive şi depozite de proteine, lipide şi calciu. Leziunile de fibroză devin anormale şi produc acumulări de proteine, lipide şi minerale de calciu. Aceste caracteristici, accentuate, se regăsesc şi în stadiile finale ale leziuni valvulare degenerative. Modificările structurale se traduc iniţial prin îngroşări moderate valvulare, situate subendocardic în porţiunea aortică valvulară, nu în cea ventriculară, care îşi menţine endoteliul intact. În zona modificată inflamator cronic şi infiltrativ a valvelor, membrana bazală este distrusă, iar lamina elastică subendotelială face loc infiltratului şi depozitelor de proteine, lipide şi minerale de calciu. Deşi există similitudini cu procesul de ateroscleroză, deosebirea constă în implicarea minimă a celulelor musculare netede şi în extinderea anomaliei dincolo de lamina elastică. Se consideră că stenoza aortică valvulară calcifiantă este un proces activ mediat parţial de inflamaţia cronică, care ar putea fi controlată (5). Prezenţa limfocitelor T activate sugerează că mecanismele imunologice sunt prioritare în patogeneză. Studii asupra endoteliului în leziunile degenerative valvulare aortice au arătat că nivelurile de selectină E solubilă pot fi utilizate ca markeri de activare endotelială, iar procesul de adeziune moleculară are rol cheie în recrutarea leucocitelor în zonele inflamate (2). Modificările sunt neinfluenţate de posibilele anomalii congenitale preexistente pe care se pot grefa, constatare realizată mai ales pe stenozele aortice degenerative constituite pe bicuspidia valvulară aortică. Cea mai frecventă localizare a calcificărilor distrofice se găseşte la nivelul cuspelor sigmoidiene aortice pe care le rigidizează şi le îngroaşă mai ales pe marginile libere, fără a produce fuziunea comisurilor. Procesul degenerativ porneşte de la bază, fiind maxim spre zona aortică a cuspelor, apoi se extinde spre marginile libere. Depozitele de grăsimi neutre, acumulate extracelular în stroma de colagen degenerată a cuspelor, acţionează cumulativ pentru procesul de calcificare, iniţial vizibil sub formă nodulară, apoi extensiv (14). Aceste modificări se întâlnesc la vârste medii de 80 ani, dar ocazional se produc condiţii pentru instalarea la vârste tinere, în medie de 50 ani. În ţările vestice sclerozele valvulare aortice sunt apreciate ca având o incidenţă de 28%, cu caracter stenozant la 4% din cei în jur de 80 ani (14). Deşi stenozele degenerative aortice sunt cele mai frecvente, calcificările valvulare pot produce şi diferite grade de insuficienţă aortică sau leziuni combinate de stenoză - insuficienţă aortică. Inelul mitral poate fi afectat în cursul evoluţiei calcificărilor degenerative realizând aspecte diferite de la minimul exprimat prin depozite calcare nodulare în zona de fuziune între valvă şi peretele ventricular, până la calcificările masive, solide, care prind inelul în totalitate. Calcificările inelului mitral se pot asocia cu calcificări ale valvei mitrale anterioare. Leziunile se exprimă cel mai frecvent prin insuficienţă mitrală, deşi uneori se poate realiza aspectul de stenoză mitrală hemodinamică, cu valve mitrale normale. Calcificările degenerative valvulare aortice şi ale inelului mitral, realizează frecvent aspectul de stenoză aortică şi insuficienţă mitrală, deşi rar sunt posibile şi alte variante de exprimare hemodinamică, uneori complexe dacă degenerescenţa survine pe malformaţii congenitale valvulare.

Eforturile maxime în cercetare sunt concentrate pe evoluţia stenozei aortice degenerative deoarece este cea mai frecventă leziune de acest tip şi se produce, de regulă, la vârste la care există cumul de factori de risc şi prin leziuni coronariene asociate sau tare organice multiple.

Pacienţii cu stenoză aortică calcifiantă pot rămâne asimptomatici mulţi ani (studiu pe 5 ani) datorită mecanismelor compensatorii şi mai ales datorită hipertrofiei ventriculare stângi, cu risc de moarte subită apreciat la 0,4% pe an (11). Studiile bazate pe supraveghere ecocardiografică şi pe cateterism cardiac au arătat caracterul evolutiv al leziunilor valvulare degenerative, pentru stenoza aortică suprafaţa reducându-se în medie cu 0,1 cm^2/an şi gradientul transvalvular mediu crescând cu aproximativ 5-10 mm Hg/an. Caracterul evolutiv al stenozei aortice degenerative se poate exprima cu mari variaţii individuale, de la o reducere lentă a suprafeţei de aproximativ 0,03 cm^2/an până la o reducere rapidă cu aproximativ 0,15 cm^2/an (7). Se consideră că rata progresiei velocităţii jetului transvalvular aortic este un predictor semnificativ al evoluţiei, pacienţii fiind consideraţi cu risc la o progresie a velocităţiide peste 0,3m/s/an (15,16). S-a constatat că peste 50 ani rata progresiei velocităţii este mai mare, iar cei peste 50 ani şi cu progresie rapidă a velocităţii jetului au risc înalt de dezvoltare a stenozelor aortice severe, cu toate consecinţele acestora, deşi istoria naturală a acestei boli este insuficient cunoscută. Apariţia simptomelor la pacienţii cu stenoză aortică calcifiantă marchează intrarea într-o etapă evolutivă cu prognostic de supravieţuire apreciat la câteva luni dacă pacietul prezintă decompensare cardiacă globală, la 2 ani supravieţuire de la instalarea semnelor de insuficienţă ventriculară stângă, la 4 ani supravieţuire de la apariţia anginei pectorale şi la 3-5 ani supravieţuire de la prima sincopă (7). Riscul de endocardită infecţioasă şi moarte subită suplimentează imprevizibil prognosticul infaust (15,16). Unele din simptomele cu prognostic vital conţin o importantă componentă subiectivă legată de personalitatea pacientului. În evaluarea corectă a consecinţelor stenozelor aortice degenerative, testele de efort sunt necesare în toate situaţiile incerte, dar cu recomandări de strictă supraveghere a pacienţilor şi de oprire imediată la apariţia unor simptome clare, la scăderea sau absenţa creşterii tensiunii arteriale sistolice, la apariţia de aritmii ventriculare semnificative, sau la subdenivelări ale segmentului ST>5mm (7). Efortul de a disocia pacienţii asimptomatici de cei simptomatici este important pentru discutarea momentului recomandării înlocuirii chirurgicale a valvei aortice. Pacienţii asimptomatici reprezintă un grup heterogen de situaţii în care intervenţia chirurgicală este recomandată (4,7). La falşii asimptomatici, depistaţi prin teste de efort, răspuns hemodinamic anormal la testele de efort (scăderea sau absenţa creşterii tensiunii arteriale sistolice, apariţia unei aritmii ventriculare severe), deteriorarea funcţiei ventriculului stâng cu fracţie de ejecţie sub 50%, coexistenţa stenozei aortice degenerative cu stenoze coronariene strânse, proximale, ce necesită revascularizare, stenozele aortice strânse, cu suprafaţa sub 0,5 cm^2 şi stenozele aortice strânse la pacienţi care nu pot fi supravegheaţi corect, cel puţin semestrial.

Se consideră că timpul optim al practicării înlocuirii chirurgicale valvulare este înainte de apariţia simptomelor de efort ale stenozelor aortice degenerative (dispnee, angor, sincopă), deoarece moartea subită poate deveni oricând posibilă de la apariţia simptomelor (4). Evoluţia spontană gravă a acestui tip de leziune valvulară face necesară intervenţia chirurgicală chiar în forme evoluate. În aprecierea riscului operator vârsta este un important factor de prognostic, cu caracter independent. Astfel, mortalitatea operatorie este de 1,8% înainte de 50 ani, 5,1% între 50 şi 60 ani, 7,1% între 60- 70 ani şi 12,7% peste 70 ani (7).

Alături de vârstă, funcţia sistolică şi funcţia diastolică a ventriculului stâng sunt factori predictivi independenţi şi puternici atât pentru mortalitatea imediată, din prima lună postoperatorie, cât şi pentru mortalitatea tardivă. Deşi consensul prevede intervenţia chirurgicală cât mai rapid de la instalarea simptomelor, s-a constatat că 70% din pacienţi ajung în clasele funcţionale III şi IV (6) datorită reticenţei cu care este privită această procedură terapeutică. Studiul indexului masei musculare ventriculare stângi este important şi denotă influenţa pe care hipertrofia secundară procesului valvular degenerativ stenozant o are atât asupra deteriorării funcţiei sistolice, cât şi a deteriorării funcţiei diastolice sau a ambelor.

În ceea ce priveşte posibilitatea de apreciere a prognosticului postoperator la pacienţii cu afectare importantă a funcţiei sistolice, s-a constatat că testul cu dobutamină realizat ecocardiografic este un bun predictor. Îmbunătăţirea funcţiei sistolice la pacienţi cu stenoză aortică degenerativă severă şi cu debit cardiac scăzut în cursul testului cu dobutamină a fost un argument puternic pentru înlocuirea chirurgicală valvulară şi a avut rezultate bune (8).

Al treilea factor de prognostic al riscului perioperator este boala ischemică a arterelor coronare, cu atât mai frecventă cu cât leziunea degenerativă valvulară se exprimă la vârste mai avansate. Leziunile coronariene au fost corelate cu un grad mai mic de hipertrofie ventriculară în stenozele aortice şi mai frecvent cu disfuncţii sistolice izolate (6). Înlocuirea valvulară aortică, indiferent de tipul protezei folosite şi corectarea, în funcţie de situaţie a vascularizaţiei miocardice, determină îmbunătăţirea prognosticului vital pe termen lung, reduce simptomele şi îmbunătăţeşte calitatea vieţii pacienţilor.

Cea mai rapidă îmbunătăţire funcţională este realizată prin reducerea consumului de oxigen miocardic odată cu reducerea barajului ventriculo- aortic, chiar dacă miocardul prezintă leziuni ireversibile. Având în vedere faptul că toate protezele valvulare aortice sunt relativ stenozante în raport cu cele naturale şi regresia lentă a hipertrofiei ventriculare se poate înţelege de ce modificările în masa şi configuraţia ventriculului stâng sunt asociate cu îmbunătăţiri substanţiale hemodinamice continuate şi în fazele intermediare şi tardive postoperatorii. Regresia lentă a hipertrofiei ventriculare ar putea fi explicată şi prin rezorbţia tardivă a colagenului miocardic (1). Mortalitatea în prima lună postoperator poate să survină prin cauze cardiace, determinate de cord sau proteza valvulară, sau prin cauze nespecifice cordului. Mortalitatea tardivă postoperatorie poate fi produsă în proporţie egală (7) de moartea subită în 15-20% cazuri (cu 0,3% cazuri pe an), cauze protetice, cauze miocardice reprezentate de infarctul miocardic şi insuficienţa cardiacă şi de cauze noncardiace, în care predomină neoplaziile. Pacienţii care au decedat prin cauze cardiace aveau vârste avansate, clase funcţionale III şi IV preoperator, boală ischemică coronariană, disfuncţii ventriculare sistolice şi diastolice, gradient scăzut transvalvular, volum telediastolic crescut şi presiune sistolică scăzută (6). Studiile asupra fenomenelor de coagulare la pacienţii cu leziuni valvulare aortice degenerative au arătat că atât preoperator cât şi tardiv postoperator (3 luni) există disfuncţie endotelială importantă şi anomalii ale coagulării exprimate prin creşterea nivelului plasmatic al factorului von Willebrand (marcher al disfuncţiei endoteliale) şi al fibrinogenului (marcher al coagulării). Activarea plachetară (măsurată prin nivelurile moleculelor solubile de adeziune ale P selectinei) nu este patologică la pacienţii cu leziuni valvulare aortice, dar devine patologică după înlocuirea chirurgicală valvulară. Aceste modificări sunt considerate responsabile de riscul crescut tromboembolic al acestor pacienţi (3) şi implică măsuri terapeutice cu caracter profilactic. Pornind de la ideea că leziunile degenerative calcifiante ale valvelor aortice sunt rezultatul unui proces inflamator activ cu caractere asemănătoare aterosclerozei s-a studiat posibilitatea utilizării terapeutice a inhibitorilor hidroximetilglutaril Coenzima A Reductazei. Studiul lui Novaro (9) argumentează reducerea progresiei stenozei aortice calcifiante la pacienţii trataţi cu statine în raport cu cei netrataţi, fapt ce ar trebui luat în consideraţie în tratamentul de fond al tuturor leziunilor degenerative valvulare din momentul depistării.

BIBLIOGRAFIE

1. Christakis G.T., Joyner C., Morgan C., Fremes S., Buth K., Sever J., Rao V., Panagiotopoulos K., Muphy P., Goldman B., Left ventricular mass regression early after aortic valve replacement, *Ann Thorac Surg*, 1996, 1084-1089.
2. Ghaisas N., Foley B., O'Brian D., Crean P., Kelleher D., Walsh N., Role of endothelial adhesion molecules in the pathogenesis of degenerative aortic valve disease, *Eur Heart J*, 1999, 20, 598.
3. Goldsmith I., Patel R., Blann A., Lip G., Haematological investigation of suspected hypercoagulability in patients with aortic valve disease, *Eur Heart J*, 1999, 20, 599.
4. Hering D., Piper C., Horstkotte D., Clinical course of 100 consecutive asymptomatic patients with moderate or severe aortic stenosis, *Eur Heart J*, 2001, 22, 492.
5. Leggett M., Otto C., Aortic valve disease, *Curr Op Cardiol*, 1996, 11, 120-125.
6. Lund O., Flo C., Jensen F., Emmertsen K., Nielsen T., Rasmunssen B., Hansen O., Pilegaard H., Kristensen L., Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis, *Eur Heart J*, 1997, 18, 1977-1987.
7. Michel P.L., Du rétrécisement aortic orificiel, *Cardinale*, 2000, 4, 10-12.
8. Monin J., Range G., Duval A., Renaud N., Cachin J., Castaigne A., Guéret P., Aortic stenosis with low transvalvular gradient: Prediction of postoperative clinical outcome by dobutamine stressecho, *Echocardiography*, 1997,14., 6, 557.
9. Novaro G., Tiong I., Pearce G., Lauer M., Sprecher D., Griffin B., Effect of Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase inhibitors on the progression of Calcific Aortic Stenosis, *Circulation*, 2001, 104, 2205.
10. Pate G., Mulligan A., Association between hypertension and aortic stenosis, *Eur Heart J*, 2001, 22, 309.
11. Pellikka P., Nishimura R., Bailey K., Barnes M., Malouf Y., Juracan E., Tiede D., Taylor T., Tajik A., Do asymptomatic patients with significant aortic stenosis have cardiac death? Follow-up of 610 adults, *Eur Heart J*, 2001, 22, 492.
12. Peltier M., Tribouilloy C., Iannetta-Peltier M., Lesbre J., Low density lipoprotein cholesterol and smoking are independent predictors of severe calcific degenerative aortic valve stenosis, *Eur Heart J*, 2000, 21, 302.
13. Pohle K., Mäffert R., Ropers D., Giesler T., Daniel W., Achenbach S., Influence of LDL cholesterol level on the progression of aortic valve calcification quantified by electron beam tomography, *Eur Heart J*, 2001, 22, 569.

14. Rose A., Etiology of valvular heart disease, *Current opinion in Cardiology*, 1996, 11, 98-113.
15. Rosenhek R., Binder T., Mundigler G., Zehetgruber M., Maurer G., Baumgartner H., The natural history of mild and moderate aortic stenosis, *Eur Heart J*, 2000, 21 302.
16. Rosenhek R., Binder T., Porenta G., Lang I., Christ G., Maurer G., Baumgartner H., The natural history of asymtomatic severe aortic stenosis, *Eur Heart J*, 1999, 20, 561.
17. Wong R., Praparut N., Apiyasawat S., Crespo G., Yazdani K., Jacobs L., Kotler M., Determinants of progression of aortic stenosis in elderly patients, *Eur Heart J*, 2001, 22, 491.

NOUTĂŢI

LEVOSIMENDAN ŞI INSUFICIENŢA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă post infarct miocardic acut rămâne nefavorabil, în ciuda terapiei standard cu diuretice, vasodilatatoare şi inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (rata mortalităţii de 20-40%), sugerând necesitatea terapiei adiţionale. Studiile cu agenţi inotropi pozitivi incluzând dobutamina şi inhibitori de fosfodiesterază sunt limitate iar unele chiar au arătat o creştere a mortalităţii (Krell 1986, Packer 1991, Cohn 1998, O˘Connor 1999). Levosimendan este un nou medicament utilizat în tratamentul insuficienţei cardiace decompensate. Levosimendanul creşte forţa de contracţie a miocardului prin schimbarea sensibilităţii miofilamentelor de calciu fără creşterea concentraţiei de calciu intracelular la dozele terapeutice, riscul de aritmii fiind similar cu placebo. Creşterea contractilităţii cardiace fără creşterea consumului de oxigen este posibilă şi datorită proprietăţilor vasodilatatorii şi antiischemice (legate de efectele pe canalele de potasiu ale ATP). Studiul RUSSLAN (Randomised study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarct), publicat recent, a apreciat eficacitatea levosimendanului la pacienţii cu insuficinţă ventriculară stângă post infarct miocardic acut. Administrat i.v. la 6 ore post infarct în doze de 0,1 - 0,4 mg/kg/min a redus riscul de deces şi agravare a insuficienţei cardiace fără a induce hipotensiune sau ischemie. Levosimendanul oferă astfel o opţiune terapeutică pentru tratamentul disfuncţiei ventriculare stângi post infarct miocardic. (The RUSSLAN Study, *Eur Heart J*, 2002, 23, 1422-1432).

F. Mitu

VINUL ROŞU ARE EFECT PROTECTIV ÎMPOTRIVA RĂCELILOR COMUNE

Pentru a examina dacă aportul de vin, bere, vodcă sau alcool total este asociat cu riscul de a contracta o răceală comună, în anii 1998-1999, un grup de cercetători din Spania au efectuat un studiu de cohortă pe 4272 de persoane făcând parte din personalul a cinci universităţi spaniole. Consumul de alcool a fost analizat folosind un chestionar validat anterior pe un eşantion randomizat din populaţie. Au fost notate 1353 cazuri de răceli comune. S-a constatat că aportul de alcool total, bere sau vodcă nu a fost legat de apariţia răcelilor, în timp ce consumul de vin a fost asociat invers proporţional cu riscul contractării unei răceli comune. La un consum de mai mult de 14 pahare de vin pe săptămână, riscul relativ a fost de 0,6 (intervalul de încredere 95% = 0,4 ; 0,8), după corecţiile pentru vârstă, sex şi statutul social. Asocierea a fost mai puternică în cazul consumului de vin roşu. Rezultatele au rămas nemodificate după corecţiile pentru aportul de alcool total şi pentru alţi factori de risc potenţiali implicaţi în apariţia răcelilor comune. Rezultatele studiului sugerează că vinul, în special vinul roşu, poate avea un efect protectiv împotriva răcelii. Consumul de bere, vodcă şi de alcool total se pare că nu influenţează incidenţa răcelilor comune (Takkouche B. et al, Intake of Wine, Beer, and Spirits and the Risk of Clinical Common Cold, *Am J Epidemiol*, 2002, 155, 9, 853-858).

Alina-Mihaela Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ACALAZIA CARDIEI: POSIBILITĂŢI ACTUALE DE TRATAMENT OPINIA CHIRURGILOR

Şt. Georgescu, E. Târcoveanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

TREATMENT OF ESOPHAGEAL ACHALASIA (Abstract): This present paper is proposing a presentation of the current therapeutical posibilities in the esophageal achalazia. This severe esophagian motility disorder is profiting, in the current context of minim invazive therapy, of either pneumatic dilatation, either esocardiomyotonomy. Both metods have given favorable results, but degradable in time. Starting from the experience of my gastroentheriologists colleagues, presented in pr4evious papers, we insist on minim invasive therapeutical gestures. And, because the pneumatical dilatation, besides the smaller percentage of favorable results and the need of being periodically repeated, determins anatomical alterations of the esopagian jonction that make difficult and even dangerous the surgical intervention, we plead for esocardiomyotonomy from the beginning. The posibility of operating videooscopicly is imposing this therapeutical method. Regarding the videoscopic alternative, we are pleading for the abdominal way and for the Bailey esomyotomy or Heller esocardiomyotomy with fundoplicatura. **Key words**: ESOPHAGEAL ACHALASIA, BALLOON DILATATION, LAPAROSCOPIC TREATMENT

Descrisă pentru prima dată, în 1674, de Thomas WILLIS achalazia cardiei este o tulburare severă a motilităţii esofagiene caracterizată prin absenţa peristalticii la nivelul corpului esofagian şi creşterea presiunii sfincterului esofagian inferior ceea ce determină lipsa lui de relaxare. Cauza acestei disfuncţii neuromotorii este necunoscută. Afecţiunea are o incidenţă ce variază între 0,5 şi 8%ooo (1).

Tabloul clinic este dominat de disfagia paradoxală, la care se adaugă regurgitaţiile, sialoreea şi, în timp, durerile şi pierderea în greutate.

Diagnosticul se stabileşte pe baza examenelor paraclinice: pasajul baritat esogastric, endoscopia digestivă superioară cu sau fără endobiopsie şi manometria esofagiană (2). Acestora li se pot alătura pH-metria şi studiul izotopic al evacuării esofagiene (3).

Pasajul baritat esogastric evidenţiază îngustarea esofagului inferior cu jenă persistentă de pasaj a substanţei de contrast şi dilatarea suprajacentă a esofagului, uneori monstruoasă. Endoscopia digestivă superioară poate constata dilataţia şi inerţia esofagului, prezenţa esofagitei, ca şi stenoza porţiunii inferioare care să nu permită trecerea endoscopului, dar este esenţială pentru diferenţierea de alte tipuri de stenoză. Manometria probează prin determinările presionale scăderea pînă la lipsă a motilităţii esofagiene şi relaxarea insuficientă pînă la lipsa relaxării sfincterului inferior.

Terapia medicamentoasă, reprezentată de droguri anticolinergice, nitraţi, alfa-blocante, antagonişti ai calciului, este ineficace.

Recent a fost descrisă o nouă terapie, injectarea intrasfinteriană de toxină botulinică cu rezultate slabe (4).

Singura terapie eficace este cea care distruge musculatura esofagului inferior şi prin aceasta facilitează pasajul esogastric. Avem la dispoziţie două metode: dilataţia mecanică, pneumatică, sau, mai bine, hidrostatică şi esocardiomiotomia extramucoasă. Indicaţia terapeutică este controversată, gastroenterologii preferă dilataţia şi rezervă chirurgiei numai eşecurile acesteia, în timp ce chirurgii susţin esocardiomiotomia de la început. Rezultatele iniţiale sînt bune în 90.95% din cazuri după esocardiomiotomia extramucoasă şi 65-70% din cazuri după dilataţie, dar ele se degradează în timp. Astfel, la 7-10 ani după Heller sunt 7-15% recidive, în timp ce după dilataţie se produc 70% recidive ce necesită dilatări repetate. Morbiditatea este ridicată şi de perforaţii (4-16%) după dilataţie şi (0-7%) după Heller, ca şi de apariţia refluxului gastroesofagian (23%) după dilataţie, (12%) după Heller şi (4%) după Heller şi fundoplicatură (2).

Heller, în 1913, a descris esofagomiotomia extramucoasă care a devenit tehnica standard în achalazia cardiei. Tehnica constă în secţionarea musculaturii esofagului inferior pr 5-6 cm şi a stomacului pe 1-2 cm, cu păstrarea intactă a mucoasei care va proemina prin breşa musculară. Calea de abord poate fi toracică stângă, care are avantajul că nu modifică anatomia joncţiunii esogastrice şi induce mai rar reflux gastroesofagian, dar este mai delabrantă şi nu coboară pe stomac, sau abdominală mai puţin delabrantă, mai favorabilă miotomiei gastrice, dar ce induce frecvent reflux. Posibilitatea apariţiei refluxului gastro-esofagian a impus asocierea fundoplicaturilor dintre care cele mai folosite sunt cele parţiale (Belsey-Mark IV, Dor şi Toupet) (5,6).

În 1992, Cuschieri şi Shimi au descris calea de abord toracoscopică, cu care a debutat terapia minim-invazivă. Au urmat mai multe studii care au evidenţiat rezultatele favorabile în 82% din cazuri, dar şi persistenţa disfagiei în 18%. Miotomiei pe cale toracică i se reproşează: riscurile şi complexitatea anesteziei endotraheale cu dublu lumen, morbiditatea toracotomiei în caz de conversie, vizualizarea incompletă a esofagului inferior cu insuficienţa miotomiei ce determină persistenţa disfagiei şi risc crescut de proforaţie la joncţiune eso-gastrică ("zona periculoasă"), foarte greu de rezolvat toracoscopic (7). Toate acestea au determinat folosirea căii de abord abdominale pentru efectuarea miotomiei şi a fundoplicaturii parţiale. Aceasta este cea mai frecventă opţiune terapeutică. A fost practicată şi la noi de Duca, Târcoveanu şi Puia (6,8).

În 1995, Bailey propune o alternativă simplificată, dar la fel, de eficace care constă numai în miotomie esofagiană pornind de la joncţiunea eso-gastrică şi cât mai sus pe esofag în mediastin, fără miotomie gastrică şi fără mecanism anti-reflux. Fiind o tehnică mai puţin cunoscută o prezentăm ca un îndemn la practicarea ei. Menţionăm că am folosit-o în 2 cazuri cu rezultate foarte bune (9).

Bolnavul în poziţie de talie, cu toracele ridicat în anti-Trendelemburg. Operatorul situat între picioarele bolnavului, ajutorul la dreapta şi cameramanul la stânga.

Pneumoperitoneu (până la 13 mm Hg) prin insuflarea pe ac Veress introdus ombilical. Abord de 5 trocare: 10 mm - pentru cameră, la 1 liniei xifo-ombilicale (telescop cu vedere terminală) sau la ombilic (telescop cu vedere la 30 sau 45 grade); 10 mm - pentru depărtător hepatic, în hipocondrul drept pe linia medio-claviculară; 5 mm - pentru pensă de lucru, paraxifoidian stâng; 10 mm- pentru pensă Babcock în hipocondrul stâng pe linia mediană axilară anterioară; şi 10 mm - pentru trocar de lucru, în hipocondrul stâng la 1 distanţei între ombilic şi trocarul 4.

După explorarea cavităţii peritoneale, se ridică şi se îndepărtează lobul stâng al

ficatului cu depărtătorul. Se tracţionează spre stânga şi inferior stomacul, tensionându-se esofagul. Se identifică şi se izolează vagul anterior după secţionarea peritoneului preesofagian până la orificiul hiatal. Atenţia la micile vase de la acest nivel care pot produce sângerări stânjenitoare. La stânga vagului, cu foarfecele se disociază uşor fibrele musculare longitudinale esofagiene, apoi cu mare atenţie se pătrunde, între musculatura şi submucoasa esofagiană. Este mai uşor ca aceasta să fie făcută de joncţiunea eso-gastrică, prin mişcări blânde de deschidere a foarfecelui în plan transversal şi, apoi, secţionarea fibrelor circulare. După găsirea planului submucos, decolăm, prin apăsare şi deschiderea foarfecelui, musculatura circulară care se secţionează progresiv. Secţionarea musculaturii esofagiene se face cât mai posibil în mediastin, menajând la maximum membrana freno-esofagiană. Se completează miotomia şi caudal fără a coborî pe stomac. Prin breşa musculară, mucoasa "herniază". Insistăm ca miotomia să se facă cu foarfecele şi nu cu croşetul coagulator, datorită riscului de lezare termică a mucoasei. Miotomia se poate efectua sub ghidaj şi control endoscopic intraoperator. Noi am controlat integritatea mucoasei esofagiene prin introducere de colorant pe sonda esofagiană. Perforarea muscoasei esofagiene se rezolvă prin sutură şi hemivalvă anterioară tip Dor. Drenajul se indică numai în caz de proforaţie a mucoasei. Sondă nazo-gastrică pentru 24 ore, apoi reluarea progresivă a alimentaţiei. Control radiologic cu Gastrografin în ziua 3. Externarea bolnavului la 4 zile.

Întreaga literatură de specialitate precizează că miotomia Heller este o metodă sigură şi eficace pentru achalazie. Efectuarea ei pe cale videoscopică o face să fie mult mai indicată decât dilataţia cu balonaş. Pentru noi, tratamentul achalaziei este miniminvaziv, reprezentat de miotomie Heller şi fundoplicatură parţială sau miotomie Bailey.

BIBLIOGRAFIE

1. Cuschieri A., Shimi S.M., Nathanson L.K., Laparoscopic Cardiomyotomy for Achalasia, in: *Operative Manual of Endoscopic Surgery*, Cuschieri A., Buess G., Perissat J. eds., Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1992.
2. Swanstrom L.L., Pennings J., Laparoscopic esophagomyotomy for achalasia, *Surg Endosc*, 1995, 9, 286-292.
3. Robertson G.S.M., Lloyd D.M., Wickks A.C.B., Laparoscopic Heeler's cardiomyotomy without an antireflux procedure, *Br J Surg*, 1995, 82, 957-959.
4. Peillon Ch., Fromont G., Auvray S., Siriser F., Achalasia. The care for Primary Laparoscopic Treatment, *Surg Laparosc, Endosc & Percutaneus Techniques*, 2001, 11, 2, 71-75.
5. Ancona E., Peracchia A., Zaninotto G., Heller's laparoscopic cardiomyotomy with antireflux anterior fundoplication (Dor) in the treatment of esophageal achalasia, *Surg Endosc*, 1993, 7, 459-461.
6. Târcoveanu E., Georgescu Şt., Bradea C., Vintilă D., Balan Gh., Esofagomiotomia laparoscopică în achalazia cardiei, *Chir*, 1996, 2, 71-77.
7. Delgado F., Bolufer J.M., Martinez-Abad M., LaparoscopicTreatment of Esophageal Achalasia, *Surg Laparosc & Endosc*, 1996, 6, 2, 83-90.
8. Puia I.C., Andreica O., Marian C., Alexa C., Operaţia Heller-Dor pe cale laparoscopică. Prezentare de caz, *Rom J Gastroenterol*, 1997, 6, 1, 33-38.
9. Georgescu Şt., Vintilă D., Târcoveanu E., Esocardiomiotomia extramucoasă laparoscopică - tehnica Bailey, *Clinica*, 1999, 4, 3, 15-16.

EMERGENCY CARE: THE TUMOR LYSIS SYNDROME

Ecaterina Turtureanu-Hanganu
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
Medical Clinic of Hematology
University Hospital "Sf. Spiridon"

EMERGENCY CARE: THE TUMOR LYSIS SYNDROME (Abstract): The Tumor Lysis Syndrome (TLS) is a constellation of metabolic disturbances due to the rapid tumoral cell destruction, either spontaneous or induced by cytoreduction therapy, which manifests as an acute, subacute or chronic renal insufficiency. Hyperuricemia is the hallmark of the TLS. The therapy consists in management of hydro-electrolytic and metabolic disturbances, treatment of hyperuricemia (Allopurinol and a new therapeutical agent, Uricase), hemodialysis. If promptly supported during the TLS, a number of these patients have an excellent probability of long-term remission. **Key words:** TUMOR LYSIS SYNDROME, PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, THERAPY

The Tumor Lysis Syndrome (TLS) is a constellation of metabolic disturbances generated by the rapid destruction of the tumor cells (10,13).

Because of some peculiarities of the hematological malignancies, namely initial generalization, high proliferation rate and therapeutical responsiveness, the TLS is frequent in hemato-oncology. Generally the TLS appears during or after the initiation of chemo- or radiation therapy for leukemia and lymphomas (13,14,18), but in peculiar cases , with a rapid cellular turnover , the TLS may become the dominant feature in the clinical picture . The TLS represents a major emergency, because of its high mortality rate, but if the patients are promptly supported during the crisis, a number of these patients have an excellent probability of long-term remission (9,17, 20).

Incidence: unknown. No racial, neither sex predilection exists.

Prevalence: variable, according to the tumoral turn-over: the rapid proliferating, aggressive malignancies, especially in pediatric hemato-oncology (11,19, 22) and/or the bulky tumors and/or those treatment-sensitive are more frecquently associated with TLS (over 80% of cases). Some authors (13) affirm that in patients with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphomas, the laboratory changes specific to the TLS appear in 42 % of cases, but only 6% of these patients manifest the clinical picture. In children, the same author affirms that in acute leukemia, during induction chemotherapy, the silent laboratory TLS appear in 72% of cases, but only in 3%, with a clinical syndrome. For the future, the higher the efficiency of oncologic therapy, the higher incidence of the TLS, as well as its association with a broader spectrum of malignancies (including solid tumors) may be expected.

Pathophysiology: TLS generates a complex acute kidney failure due to (12,13):

1.- a prerenal cause: destruction of the tumor cells ;

2.- a renal cause :

· acute tubular injury (acute intrarenal precipitation of urates, calcium phosphates and myeloma protein, associated with acute injury due to some citostatics as well as to the tumoral toxins) ;

· acute glomerulonephritis (especially immunologic) ;

· acute tubulointerstitial nephritis (due to some drugs, including allopurinol), associated in some cases with acute vascular nephropathy due to thrombotic microangiopathy ;

3.- a postrenal cause : intrinsic, by ureteral calculosis and/or extrinsic, by tumoral compression or malignant retroperitoneal fibrosis. Stricto sensu, the TLS refers to the ureteral calculosis only, due to precipitation of calcium phosphates or urates.

The whole development of the TLS represents a pathophysiological continuum : the destruction of the tumoral cells releases in peripheral blood the intracelullar content : nucleic acids, proteins, enzymes, minerals, which overwhelm the filtering ability of the kidneys, especially if the renal function has been already compromised by a variety of factors (associated or not with cancer itself). The breakdown of the nucleic acids generates purines, which are metabolized in liver by the xanthine oxidase, producing thus the uric acid. The increasing amounts of uric acid in circulation exceed the filtering capacity of the kidney and the uric acid precipitates as crystals in renal tubuli. The ensuing acute renal failure decreases the calcitriol level, generates hypocalcemia and accentuates the imbalance calcium/phosphorus. The hyperphosphatemia accentuates, the kidney is unable to excrete a greater quantity that filtrated, and as a consequence of the imbalance calcium/phosphorus, the precipitation of the calcium phosphate in the renal tubuli as well as in extraparenchimatous excretory apparatus appears, which accentuates the kidney insufficiency. Concomittant release of great amounts of the intracellular potassium, due to cellular breakdown and acidosis, associates with a limited ability of the kidney to excrete it, in condition of oliguria. Acute renal failure and the release of large amounts of endogenous intracellular acids from the destruction of the cells results in acidemia ; serum sodium bicarbonate decreases, the anion gap appears and the resulting acidemia exacerbates the electrolytic imbalance : the potassium can not be incorporated in cells and cannot be excreted ; the acidic environment decreases further the solubility of the uric acid, contributing thus to precipitate it and promotes also the precipitation of calcium phosphate. All the other metabolic disturbances of the acute renal failure can also be seen in TLS : elevated BUN, hypermagnesiemia, impairment of the carbohydrate metabolism due to resistance to insulin associated to increased value of plasma glucagon. On the other side, the cellular destruction releases a great quantity of procoagulant factors, especially phospholipids, which generates a local intravascular coagulation (thrombotic microangiopathy) ; the acute renal failure during the TLS becomes thus a self-perpetuating process.

Pathogenesis : The severe metabolic imbalance in TLS reflects in the functional impairement of the Tardieu's "vital tripod" : kidney (the precocious and severe acute failure), heart (the fluid overload with progressive dyspnea and acute pulmonary edema ; cardiac severe dysrrhythmias, due to high potassium level associated with hypocalcemia and hyperphosphatemia ; pericarditis ; acute left heart failure associated with rapidly progressive renal failure ; cardiocirculatory collapse due to toxic products released by the massive cellular destruction, associated with direct toxicity of some chemotherapeutics), central and peripheral nervous system (fatigue, weakness, headache, paresthesias, nausea, singultus, difficulty to concentrate, somnolence and coma).

Symptoms and signs : Symptoms reflect the severity of metabolic disturbances. The TLS may develop insidiously ("chronic or subacute TLS"), with asthenia, weakness , blurring of mental activity and mild digestive phenomena (progressively loss of appetite), but generally, in about 48 hours after introduction of the citoreductory therapy, symptoms of acute renal failure appear ("acute TLS") (3,4,13) : oliguria , metallic taste, singultus, nausea and vomiting, paresthesias, pruritus, restless legs, neuromuscular irritability, difficulty of concentration, somnolence, bleeding ; if metabolic imbalance progress, the fluid overload syndrome results in generalized edema, dyspnea, pleural effusion, pericarditis, evantually severe rhythm and conduction disturbances (24) etc.

Laboratory investigations (5,6,13,15)

1. Blood chemistry reveals - hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperkaliemia ; hypocalcemia ; hyperglycemia (inconstant) ; abnormal renal tests with secondary acidosis ; elevated LDH value ;

2. Urine - low pH, uric acid crystals ; hematuria, proteinuria, eventually leukocytic and hematic casts ;

3. Other tests - abnormal ECG, abnormal pulmonary and heart X-ray ; histologic findings : deposits of uric acid within the distal renal tubule lumina, with secondary hydronephrosis, uric acid casts within tubular epithelial cells and the medullary microcirculation.

Diagnosis : The TLS is an acute renal failure due to destruction of tumoral cells (spontaneous and/or during chemotherapy without adequate hydration and uric acid inhibitors) ; the hallmark of the TLS is hyperuricemia.

Medical care (7,8,10,13) :

1. Identify the risk-patients (fig.1) :

a. - causes due to the tumor itself : the spontaneous (or primary) TLS appears before any therapeutic aggression, in rapid growing proliferations, especially in hypercellular leukemia, acute or chronic, as well as in bulky disease during hematologic malignancies and in other rapid - growing solid tumors, especially in pediatric oncology ; a high value for LDH is a significant prognostic factor for the risk of a TLS, because indicates a severe tumoral burden ;

b. - other problems to be considered are : prerenal causes : acute fluid loss (vomiting, diarrhea) ; renal causes : parenchimal previous diseases, with a more or less involvement of the renal function ; postrenal causes refer to the urinary tract obstruction. Apart from the abovementioned data, the secondary TLS is more probably to appear during or after chemotherapy and/or inadequate irradiation (concerning the irradiated organ, extension or dose/field), and/or surgical manipulation of the tumor mass, in condition of an insufficient oral and parenteral fluid supply with careful management of the acid-base, electrolytic and metabolic balance.

2. Prevention of the TLS consists in close montoring of the fluid, electrolytic , acid-base and metabolic balance, adequate oral and /or parenteral fluid supply, alkalinisation of urine, xanthin-oxidase inhibitors and nonrecombinant urate-oxidase ; in peculiar cases, it could be necessary hemodialysis and/or plasmapheresis before to start cytoreductory therapy. It is also necessary to avoid medications that block the excretion of uric acid , especially thiazide diuretics, aspirin, probenecid and radiographic contrast dye, as well as medications containing potassium and phosphates.

3. Therapy of the TLS (fig. 2) consists in :

a. - sustained hyperhydration : 2-3 l/m^2/ day with 12-24 hours before the onset of

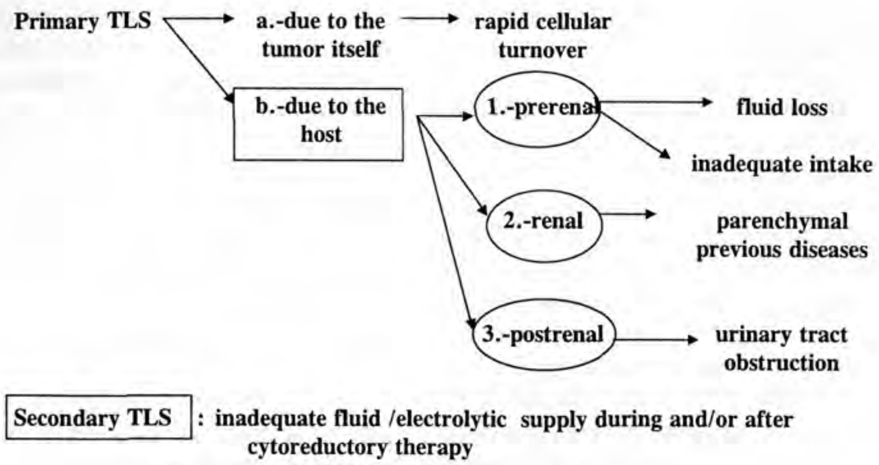

Primary TLS
a.-due to the tumor itself
rapid cellular turnover
b.-due to the host
1.-prerenal
fluid loss
inadequate intake
2.-renal
parenchymal previous diseases
3.-postrenal
urinary tract obstruction
Secondary TLS
: inadequate fluid /electrolytic supply during and/or after cytoreductory therapy

Fig. 1 . The Tumor Lysis Syndrome : risk patients

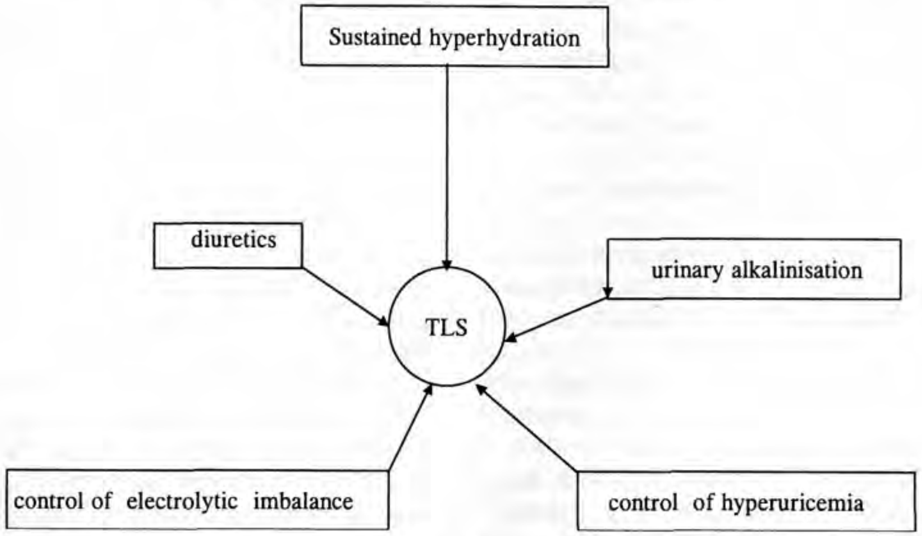


Fig. 2. Therapy of the Tumor Lysis Syndrome

the cytoreductory therapy (chemo- or irradiation therapy) ; during the cytoreductory therapy, and the following 72 hours, at least 2,000 ml/m^2/day of solutions should be given I.V. ; it is recommended in a successive administration Glucose 5 %, NaCl 0.9%, Ringer in a proportion of 2/4 ; 1/4 ; 1/4, associated with sodium bicarbonate in perfusion if necessary ; some cytostatics require even a more aggressive hydration (Cisplatinum and derivatives : 5,000 ml/m^2/day within the 24 hours before treatment and during the day 0 of therapy) ;

b. - diuretics : A close monitoring of diuresis and biochemical parameters is important and, if necessary, usual diuretics should be given by I.V. route. During a latent chronic renal failure, with a diuresis of more than 200 ml/24 h, it is possible that 50-100 mg of Torasemid, given in a short perfusion (1 hour) could be efficient. The same total dose can be given in oral administration (repeated small doses). But, if the diuresis becomes not satisfactory during the first 2 hours, the "precocious" hemodialysis becomes necessary in emergency. Generally, it is considered that furosemide, torasemide or mannitol for osmotic diuresis has not proven to be beneficial as front-line therapy in the TLS, because these modalities may contribute to uric acid and calcium phosphate precipitation in renal tubules in a volume-contracted patient. Use of diuretics should be reserved for well-hydrated patients only, with an insufficient diuresis ("fluid overload") ;

c. - control of electrolyte imbalance : hyperkalemia : restriction of dietary potassium, removing the potassium from intravenous fluid associated with modalities to remove potassium from blood : intravenous Glucose plus insulin to promote redistribution of potassium from the extracellular to intracellular space and intravenous calcium gluconate to protect the heart ; alkalinisation of the urine (vide infra !) can also increase the intracellular uptake of potassium ; a long-term therapy with potassium-exchange resins should be started immediately. Use of potassium-wasting diuretics are of no benefit, because of the risk to worsen the renal precipitation of uric acid and calcium in volume-contracted patients ; hyperphosphatemia : can be managed by the same solution of glucose plus insulin, eventually associated with oral phosphate binders ; hypocalcemia : it should be corrected (preferable with parenteral Calcium gluconate) if signs of muscular irritability appear (positive Chwostek and Trousseau sign), because otherwise exists the risk of precipitation of calcium phosphates in renal tubules ;

d. - urinary alkalinisation : the goal is to increase the urinary pH to 7.0, because at this value the solubility of uric acid in renal tubules and vessels is at maximum ; on the other side, the risk for precipitation of calcium phosphates is at lowest value. The urinary alkalinisation is performed by intravenous isotonic sodium bicarbonate solutions : a dose of 50-100 mEq of sodium bicarbonate should be added at each liter of perfusable solution, but exists the risk , during systemic alkalinisation, for increased hypocalcemia due to the shifting of ionized calcium to a non-ionized form, associated with the possibility of increased precipitation of calcium phosphate in renal tubules. The procedure should be stopped if the serum bicarbonate level reach 30 mEq/l, the urinary pH attains 7.5 or serum acid uric levels become normal. On the other side, if urinary alkalinisation has not been achieved, despite increasing of the serum bicarbonate level, some authors recommend intravenous use of acetazolamide, at doses of 5 mg/kg/d, because it decreases the proximal tubule bicarbonate absorbtion, alkalinising thus the urine, but the drug is contraindicated in hepatic disease, in severe pulmonary obstruction, in adrenocortical insufficiency and should be used with extreme caution in severe renal disease, as well in some **drug association (with lithium, amphetamines, phenobarbital , salicilates, quinidine) ;**

e. - control of hyperuricemia (13,16) represents by far the key for prevention and therapy of the TLS. Two are the drugs which are able to control hyperuricemia : Allopurinol and Uricase (2). Allopurinol is a xanthine oxidase inhibitor, which reduces the conversion of nucleic acid byproducts to uric acid, in order to prevent urate nephropathy and the secondary renal failure. The usual dose is 600 mg/d ; the maximum dose : 500 mg/m2/day . Because of the frequent gastric intolerance in cancer patients, a multicentric study, made on 21 years, has been performed to asses the possibility of Allopurinol IV administration. The authors (21) revealed that the drug is perfectly safe and efficient in IV use. The other drug used to control hyperuricemia is Uricase. It converts uric acid to water-soluble metabolites, decreasing thus the plasma and urinary level of uric acid. The advantage as compared to Allopurinol is that Uricase does not increase the possibility of crystallization of xanthine and other purine metabolites. Uricase is administered by intramuscular injection or intravenous infusion at dosages ranging from 50-100 U/kg/d. It is contraindicated in pregnancy and G-6 PD deficiency. Frecquent hypersensibility reaction have been observed ;

f. - apart from the above-mentioned disturbances, it is necessary to consider the protein and lipid release during the TLS ; the detoxifying function of the liver should be sustained, by use of methionine, coline, antioxidants, lipoic aciod and glutathione.

The goal of the methods above-mentioned is to prevent the TLS, to reduce the morbidity and mortality. But, if failed, precocious dialysis becomes necessary. It is preferable to perform hemodialysis, because of better clearance rates and to repeat it, if necessary. Continuous veno-venous hemodiafiltration has also been used (1) and there is a general consensus to use it to correct electrolyte abnormalities and fluid overload.

CONCLUSION

Among the other oncologic emergencies (23 , namely superior vena cava syndrome, cardiac tamponade, cardio-circulatory collapse, sepsis, acute respiratory distress syndrome, increased intracranial pressure, spinal cord compression, disseminated intravascular coagulopathy etc., the TLS seams to be the more frequent, because, apart from the spontaneous rapid turn-over of the malignant cells, the goal itself of all the therapeutic procedures is to destroy the tumor mass. To identify the risk patients, to survey them by a close monitoring of electrolytic, hydric, acid-base and metabolic balance, to treat as a major emergency the TLS is an important step to lowering the mortality due not (only) to the malignancy itself, but to the complications of the therapeutic aggression.

REFERENCES

1. Agha-Razii M., Amyot St., Pichette V., Cardinal J., Quimet D., Leblanc M. , Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia, *Clin Nephrol* , 2000, 54 (1), 59-63.
2. Brant J.M., Rasburicase : an innovative new treatment for hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome, *Clin J Oncol Nurs*, 2002, 6 (1), 12-16.
3. Bubala H., Sonta-Jakimczyk Kalmuk A., Janik-Moszant A., Tumor lysis syndrome in the course of neoplastic disease of hematopoietic system in children, *Wlad Lek*, 1998, 51, Suppl 4 , Abstr, 304-308.
4. Cohen L.F., Balow J.E., Magrath I.T., Poplack D.G., Ziegler J.L., Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma, *Am J Med*, 1980, 68 (4), 486-491.
5. Doane L., Overview of tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18, 3, Suppl 3, 2-5.
6. Ezzone S.A., Tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 1999, 15 (3), 202-208.
7. Flombaum C.D., Metabolic emergencies in cancer patients, *Semin Oncol*, 2000, 27 (3), 322-334.
8. Gobel B.H., Management of tumor lysis syndrome : prevention and treatment, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18, 3, Suppl 3, 12-16.

9. Hogan D.R., Rosenthal L.D., Oncologic emergencies in the patient with lymphoma, *Semin Oncol Nurs*, 1998, 14 (4), 312-320.
10. Jeha S., Tumor lysis syndrome, *Semin Hematol*, 2001, 38, 4, Suppl 10, 4-8.
11. Jensen M., Winkler U., Manzke O., Diehl V., Engert A., Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD-20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8,rituximab), *Ann Hematol*, 1998, 77 (1-2), 89-991.
12. Kaplow R., Pathophysiology, signs and symptoms of acute tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18, 3, Suppl 3, 6-11.
13. Koyamangalath K., Tumor lysis syndrome, wysiwyg : //57http : //www.emedicine.com/med/topic2327.htm
14. van de Kerkhof J.J., Peters W.G., Visser J., Creemerss G.J., Acute tumor lysis syndrome in a patient with multiple myeloma treated with dexamethasone monotherapy, *Neth J Med*, 2001, 59 (2), 83-85.
15. Marenco J.P., Nervi A., White A.C., ARDS associated with tumor lysis syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma, *Chest*, 1998, 113 (2), 550-552.
16. Patte C., Sakiroglu O., Sommelet D., European experience in the treatment of hyperuricemia, *Semin Hematol*, 2001, 38, 4, Suppl 10, 9-12.
17. Rohaly-Davis J., Johnston K., Hematologic emergencies in the intensive care unit, *Crit Care Nurs Q*, 1996,18 (4), 35-43.
18. Schrifter T., Cohen A., Lewinski U.H., Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation, *Am J Hematol*, 1999, 60 (1), 75-76.
19. Seidemann K., Meyer U., Jansen P., Yakisan E., Rieske K., Fuhrer M., Kremens B., Schrappe M., Reioter A., Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM-trials, *Klin Padiatr*, 1998, 210 (4), 279-284.
20. Shelton B.K., Baker L., Stecker S., Crictical care of the patient with hematologic malignancy, *AACN Clin Issues*, 1996, 7 (1), 65-78 .
21. Smalley R.V., Guaspari A., Haase-Statz S., Anderson S.A., Cederberg D., Hohneker J.A., Allopurinol : intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia, *J Clin Oncol*, 2000, 18 (8), 1758-1763.
22. Truini-Pittman L., Rossetto C., Pediatric considerations in tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18, 3, Suppl 3, 17-22.
23. Tan S.J., Recognition and treatment of oncologic emergencies, *J Infus Nurs*, 2002, 25 (3), 182-188.
24. Van Der Klooster J.M., Van Der Wiel H.E., Van Saase J.L., Grootendorst A.F., Asystole during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma : the acute tumor lysis syndrome, *Neth J Med*, 2000, 56 (4), 147-152.
25. Weiss B., Lipp H.P., Tumorlysesyndrom, in : *Praktische Aspekte der supportiven Therapie in Haematologie und Onkologie*, Bokemeyer C., Lipp H.P. eds., Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 1998, 94-97.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ROLUL ŞI IMPORTANŢA PROGRAMELOR EDUCAŢIONALE ANTIDROG ÎN PREVENIREA TOXICOMANIEI LA ADOLESCENŢI

Elena Mihaela Cărăuşu[1], L.L. Indrei[1], A. Păduraru[2], R. Andrei[3], C. Petrea[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Departamentul de Medicină Preventivă
2 Centrul de Producţie Teatrală UNITER Iaşi
3 Spitalul Clinic de Psihiatrie Socola Iaşi
4 Inspectoratul Judeţean de Poliţie Iaşi

THE ROLE AND IMPORTANCE OF ANTIDRUG EDUCATIONAL PROGRAMS IN PREVENTING TOXICOMANIA IN ADOLESCENTS (Abstract): If before 1989 the use of drugs in Roamania was an exceptional situation, in the last few years our country evolved from a transit area to a potential market. The drug users in Romania a coming from all the social classes (workers, unemployed, students and even medical staff), but more vulnerable are the adolescents and the young unemployed people. There is a certain risk that the drug use in Romania to become a wide spreed phenomenon, with a tendancy of getting out of control. Thus we need an operational program in the fight against the drug use. **Key words**: EDUCATION, DRUG USE, ADOLESCENTS

Există astăzi în lume milioane de toxicomani care, abuzând de substanţe şi produse ilegale, îşi distrug sănătatea şi îşi compromit şansele de a duce o viaţă normală. Pe de altă parte există ***victime inocente*** ale abuzului de droguri: membrii familiilor toxicomanilor, colegii de muncă, comunitatea.

Oamenii consumă droguri din diferite motive, dar mai ales pentru a *„scăpa de realitate"*, pentru *„a face faţă vieţii cotidiene"* sau pentru a se face *„acceptaţi de ceilalţi"*. Drogurile halucinogene *„mijlocesc accesul spre o altă lume"*, care însă aproape că se confundă cu cea a bolilor mintale; desfiinţând opreliştile sociale şi culturale, drogurile dau senzaţia că totul este permis şi astfel în universul toxicomanilor *imposibilul* devine *posibil*.

Utilizarea drogurilor cu potenţial halucinogen a devenit o problemă prioritară de sănătate publică pentru toate ţările europene; cu toate eforturile făcute, flagelul toxicomaniei se extinde, unul dintre recentele teritorii cucerite fiind România. Această realitate impune luarea unor măsuri complexe, medicale, legislative şi sociale, între care un loc distinct îl ocupă implementarea programelor de prevenţie şi combatere a toxicomaniei.

CONSIDERAŢII GENERALE

Dacă înainte de anul 1989 cazurile de abuz/dependenţă de droguri erau excepţionale în România (de exemplu, în anii '80 au fost semnalate în Bucureşti 4 cazuri/ 100000 locuitori), în perioada care a urmat, ca urmare a transformărilor politice şi sociale pe care le-a cunoscut ţara noastră, precum şi datorită războiului din fosta Iugoslavie (izbucnit în 1993 şi care a făcut ca ruta tradiţională a traficului de stupefiante să se schimbe), România a devenit o *„placă turnantă"* a comerţului internaţional de droguri (fig. 1) şi, concomitent, a început să fie considerată o potenţială *„piaţă de desfacere"* atacată cu agresive metode şi mijloace de marketing.

În august 1993, când s-a semnat „Acordul între guvernul României şi Programul Naţiunilor Unite pentru Controlul Internaţional al Drogurilor", la noi în ţară nu se vorbea încă despre *dependenţi autohtoni* (de persoane care caută cu disperare drogul) şi nici măcar despre *novici* (persoane la prima doză) (2), dar din vara anului 1993 până la finele lui 2002 autorităţile au confiscat pe teritoriul României cantităţi impresionante (peste 20,5 tone) de droguri. Informaţii recente arată că, dintre cele peste 5 tone de droguri aduse din Turcia în ultimul an, peste o tonă a fost distribuită în ţara noastră, restul fiind destinat desfacerii pe piaţa occidentală.

Investigaţii neoficiale, realizate în ultimii ani de organisme neguvernamentale

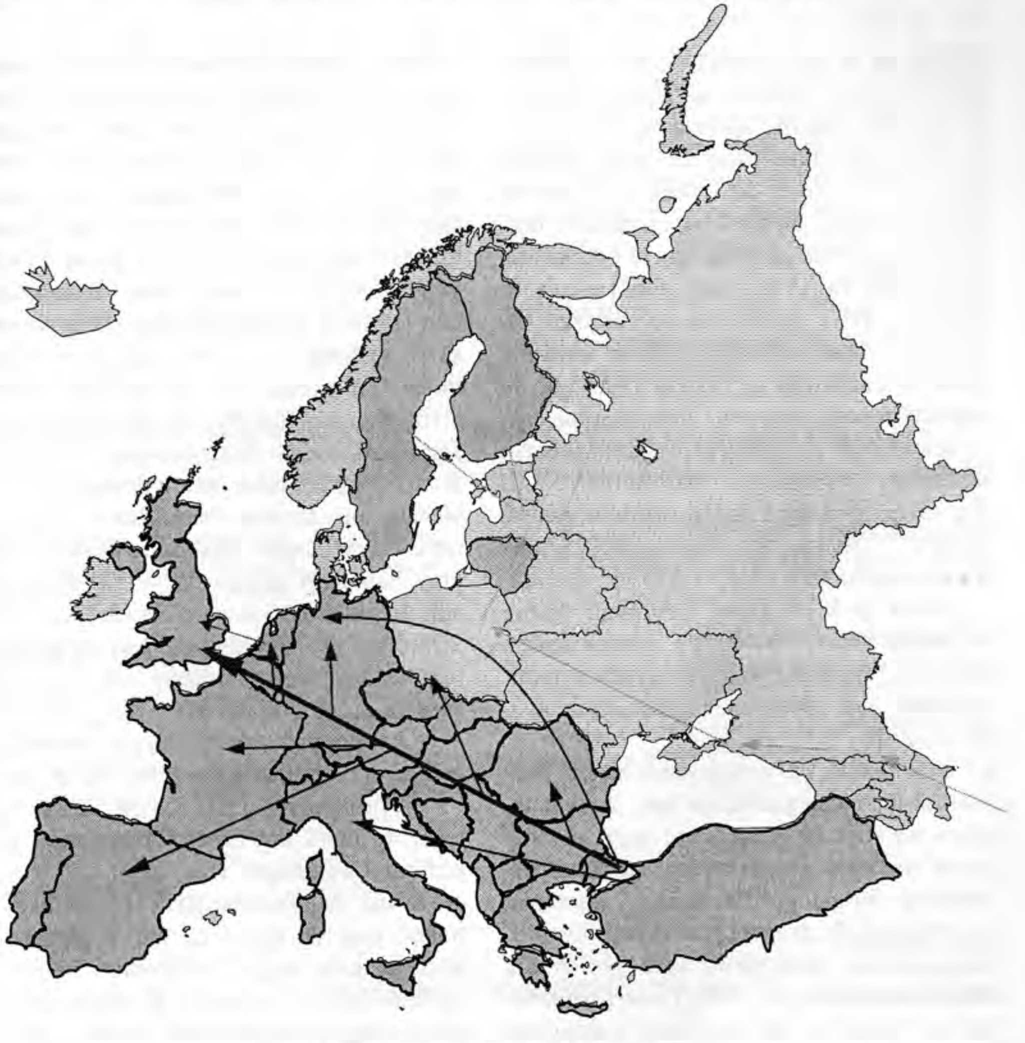


Fig. 1. Ruta balcanică a drogurilor

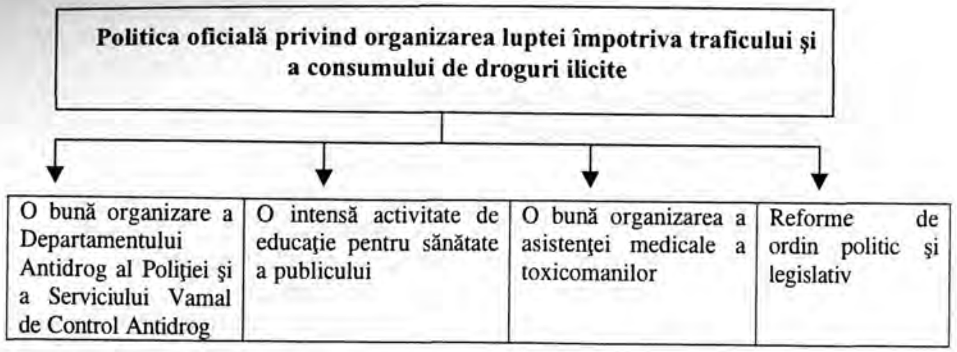

Politica oficială privind organizarea luptei împotriva traficului şi a consumului de droguri ilicite
O bună organizare a Departamentului Antidrog al Poliţiei şi a Serviciului Vamal de Control Antidrog
O intensă activitate de educaţie pentru sănătate a publicului
O bună organizarea a asistenţei medicale a toxicomanilor
Reforme de ordin politic şi legislativ

Fig. 2. Aspectele politice ale prevenirii şi combaterii toxicomaniei

estimau că în ţara noastră existau, în 2000, între 50.000 şi 100.000 persoane care consumă activ droguri, aprovizionate de reţele de distribuţie bine puse la punct. Oficial însă, cazurile certe de intoxicaţie acută cu droguri ilegale, înregistrate ca atare în ultimii zece ani sunt rare (un caz de intoxicaţie cu heroină în 1993, câte două cazuri în 1994 şi 1995; un caz de supradozare cu cocaină şi două cu haşiş în 1994 şi respectiv două cu marihuana în 1993 şi 1995) §6ţ. În ceea ce priveşte frecvenţa intoxicaţiilor acute determinate de *„droguri legale"* (benzodiazepine, fenotiazine, barbiturice, antidepresive) tendinţa a fost de creştere. Aceste cazuri, în marea lor majoritate, au fost tratate simptomatic, drept cazuri de urgenţă, (1) astfel încât nu există informaţii despre substanţa toxică, modul în care a apărut sindromul de dependenţă şi aspectele motivaţionale sau eventualele antecedente psihiatrice (5).

În România, cazuistica toxicomaniei interesează toate categoriile sociale, de la muncitori necalificaţi la studenţi, elevi şi chiar cadre medicale. De asemenea, numărul persoanelor din categoriile sociale vulnerabile la consumul de droguri (delicvenţi juvenili, copii orfani, adolescenţi care provin din familii dezorganizate, adulţi tineri confruntaţi cu şomajul şi perspectivele incerte) este în continuă creştere (3).

Studii recente au estimat că, în medie, într-o lună de zile un toxicoman activ poate atrage la consum 3-5 persoane; un calcul simplu arată că doar 10 consumatori activi de droguri - dacă îşi caută adepţi numai timp de trei luni - în doi ani, comunitatea din care aceştia fac parte se poate *„îmbogăţi"* cu 1250 noi toxicomani. Există, aşadar, riscul ca în România flagelul drogurilor să se extindă şi ca toxicomania să devină un pericol social real. În sprijinul acestei afirmaţii menţionăm că la Centrul de Dezintoxicare a Toxicomanilor Bucureşti numărul persoanelor internate s-a dublat în ultimul an. Trebuie de subliniat faptul că toxicomanul activ este o persoană cu un grav handicap social care pune probleme atât familiei cât şi colectivităţii din care face parte §4ţ. Problemele pe care le pune toxicomania sunt complexe; în linii mari acestea pot fi grupate în:

- aspecte privind degradarea somatică şi psihică a consumatorilor activi de droguri;
- aspecte privind politica oficială şi strategia de luptă împotriva toxicomaniei şi a traficului de droguri (fig. 2).

Având ca exemplu ţările occidentale şi ţinând cont de faptul că nici o ţară nu-şi poate rezolva singură problemele legate de traficul ilegal de droguri, România trebuie să se integreze eforturilor internaţionale în domeniu. În scopul coordonării şi integrării în structurile europene şi internaţionale de luptă antidrog a fost creat organismul „European Workgrup For The Prevention of Drug Abuse And Drog Related Crimes" (EURODUK e.v.). În acest context precizăm că, ţara noastră se află în stadiul în care se impune implementarea un *Program* coerent de *Luptă Împotriva Traficului şi Consumului Ilegal de Droguri.* Până în prezent în România, nu s-au elaborat şi implementat programe de prevenire şi combatere a fenomenului drogurilor, neexistând un cadru instituţionalizat la nivel naţional, care să asigure o strategie coerentă, atât cu privire la măsurile preventive împotriva consumului de droguri şi a infracţionalităţii legate de acesta cât şi în privinţa organizării unor servicii specializate de asistenţă medicală şi socială a toxicomanilor. Încercările făcute până acum de formare a unui astfel de organism s-au lovit de numeroase dificultăţi datorită numărului redus de specialişti implicaţi şi a lipsei de *eficacitate decizională* şi *aplicativă.*

Experienţa ţărilor vestice demonstrează că lupta complexă împotriva traficului şi abuzului de droguri, pentru a fi eficace, trebuie să fie condusă de un organism naţional, care să reunească reprezentanţi ai tuturor structurilor şi organizaţiilor guvernamentale şi neguvernamentale implicate, într-un mod sau altul, în lupta de combatere a traficului şi abuzului ilegal de droguri; la această luptă comună trebuie să participe atât medicii (de familie, legişti, toxicologi, psihiatri, specialişti în medicina de urgenţă), cât şi psihologi, reprezentanţi ai Ministerului de Interne (Serviciul Antidrog, Poliţia de frontieră), Parchetului, Ministerul Sănătăţii, Comisiei cu Probleme de Sănătate a Parlamentului ş.a. Obiectivele unui asemenea program sunt redate sintetic în fig. 3. Această reprezentare multidisciplinară este necesară pentru realizarea unei imagini informaţionale complete asupra realităţii, care să permită elaborarea unor strategii plurisectoriale la nivel naţional, integrată în programele şi structurile internaţionale.

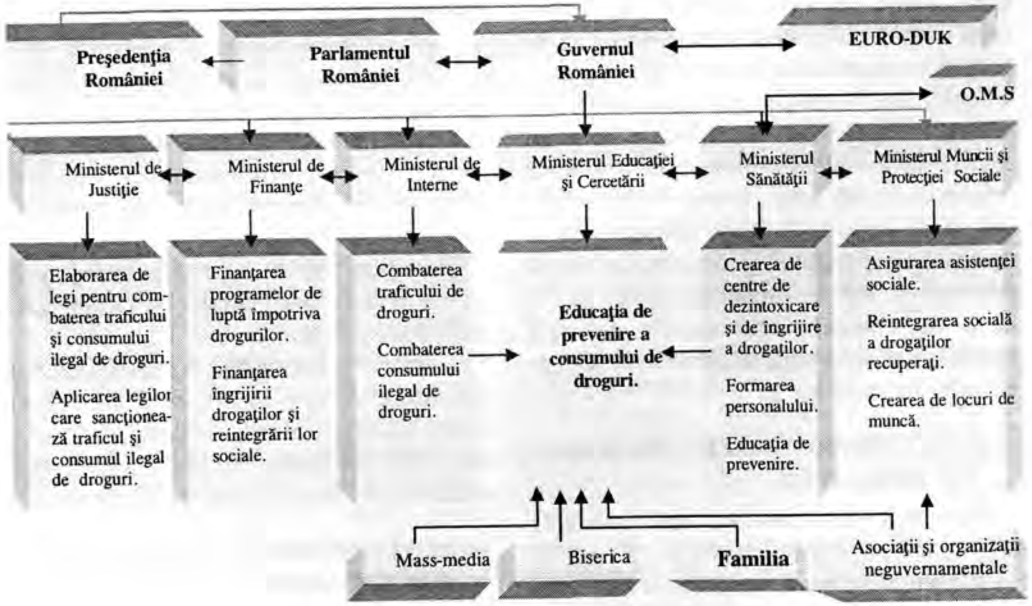
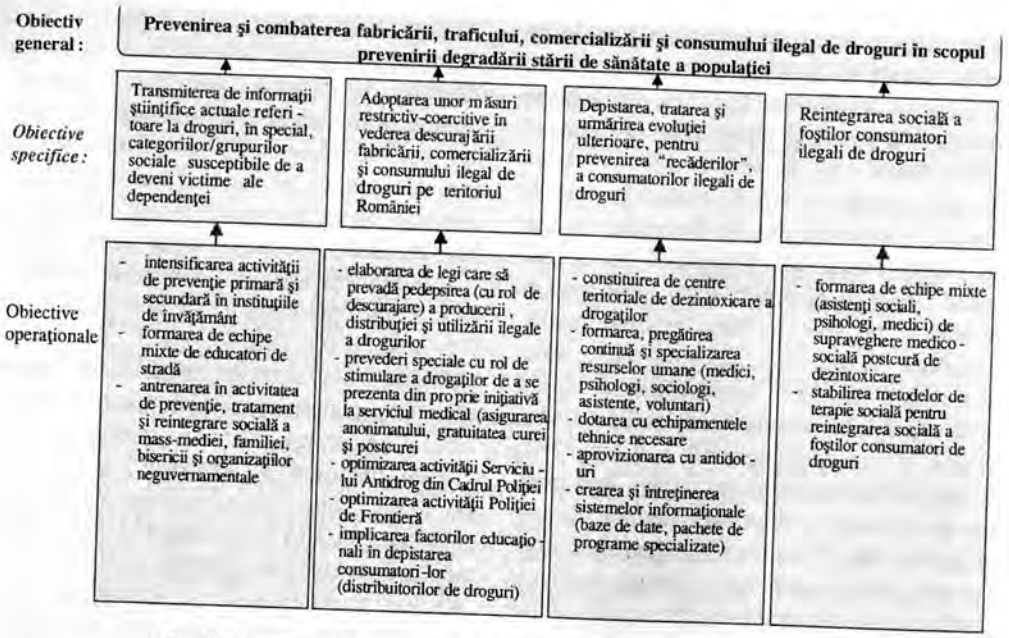

Preşedenţia României
Parlamentul României
Guvernul României
EURO-DUK
O.M.S
Ministerul de Justiţie
Ministerul de Finanţe
Ministerul de Interne
Ministerul Educaţiei şi Cercetării
Ministerul Sănătăţii
Ministerul Muncii şi Protecţiei Sociale
Elaborarea de legi pentru combaterea traficului şi consumului ilegal de droguri.
Aplicarea legilor care sancţionează traficul şi consumul ilegal de droguri.
Finanţarea programelor de luptă împotriva drogurilor.
Finanţarea îngrijirii drogaţilor şi reintegrării lor sociale.
Combaterea traficului de droguri.
Combaterea consumului ilegal de droguri.
Educaţia de prevenire a consumului de droguri.
Crearea de centre de dezintoxicare şi de îngrijire a drogaţilor.
Formarea personalului.
Educaţia de prevenire.
Asigurarea asistenţei sociale.
Reintegrarea socială a drogaţilor recuperaţi.
Crearea de locuri de muncă.
Mass-media
Biserica
Familia
Asociaţii şi organizaţii neguvernamentale

Fig. 3. „Actorii" implicaţi în combaterea traficului şi consumului ilegal de droguri



Obiectiv general: **Prevenirea şi combaterea fabricării, traficului, comercializării şi consumului ilegal de droguri în scopul prevenirii degradării stării de sănătate a populaţiei**

Obiective specifice:	Transmiterea de informaţii ştiinţifice actuale referitoare la droguri, în special, categoriilor/grupurilor sociale susceptibile de a deveni victime ale dependenţei	Adoptarea unor măsuri restrictiv-coercitive în vederea descurajării fabricării, comercializării şi consumului ilegal de droguri pe teritoriul României	Depistarea, tratarea şi urmărirea evoluţiei ulterioare, pentru prevenirea "recăderilor", a consumatorilor ilegali de droguri	Reintegrarea socială a foştilor consumatori ilegali de droguri
Obiective operaţionale	- intensificarea activităţii de prevenţie primară şi secundară în instituţiile de învăţământ - formarea de echipe mixte de educatori de stradă - antrenarea în activitatea de prevenţie, tratament şi reintegrare socială a mass-mediei, familiei, bisericii şi organizaţiilor neguvernamentale	- elaborarea de legi care să prevadă pedepsirea (cu rol de descurajare) a producerii, distribuţiei şi utilizării ilegale a drogurilor - prevederi speciale cu rol de stimulare a drogaţilor de a se prezenta din proprie iniţiativă la serviciul medical (asigurarea anonimatului, gratuitatea curei şi postcurei - optimizarea activităţii Serviciului Antidrog din Cadrul Poliţiei - optimizarea activităţii Poliţiei de Frontieră - implicarea factorilor educaţionali în depistarea consumatori-lor (distribuitorilor de droguri)	- constituirea de centre teritoriale de dezintoxicare a drogaţilor - formarea, pregătirea continuă şi specializarea resurselor umane (medici, psihologi, sociologi, asistente, voluntari) - dotarea cu echipamentele tehnice necesare - aprovizionarea cu antidot-uri - crearea şi întreţinerea sistemelor informaţionale (baze de date, pachete de programe specializate)	- formarea de echipe mixte (asistenţi sociali, psihologi, medici) de supraveghere medico-socială postcură de dezintoxicare - stabilirea metodelor de terapie socială pentru reintegrarea socială a foştilor consumatori de droguri

Fig. 4. Program de prevenire şi combatere a consumului de droguri

Pe de altă parte, societatea civilă trebuie şi poate să acţioneze prin intermediul unor societăţi sau asociaţii neguvernamentale, în direcţia unei activităţi de protecţie şi asistenţă socială. Acestea trebuie însă, să se subordoneze ierarhic (ca strategie şi metodologie) unei structuri guvernamentale naţionale integrată şi recunoscută în plan extern. În fig. 4 este prezentată o schemă originală ce cuprinde *„actorii"* care ar trebui să se implice în lupta comună pentru combaterea traficului şi consumului ilegal de droguri; din schema menţionată, rezultă că o importanţă aparte trebuie acordată activităţii educaţionale de prevenire a consumului de droguri.

ASPECTE PRIVIND PREVENIREA TOXICOMANIEI

Prevenţia toxicomaniei este orientată diferit, la cele trei niveluri:

prevenţia primară - presupune intervenţia într-un stadiu în care individul nu este încă în contact cu drogul şi are drept scop lupta împotriva disfuncţionalităţii sociale, educaţie pentru sănătate (transmiterea de informaţii) prin intermediul unor **persoane competente;**

prevenţia secundară - are rolul de a preveni agravarea unei situaţii existente, aceasta adresându-se subiecţilor care au contact cu toxicomanii, înainte de a face uz de droguri (îndeplinirea acestui rol presupune structuri de primire, locuri de ascultare, educatori de stradă);

prevenţia terţiară - presupune îngrijirea terapeutică a toxicomanilor şi reintegrarea socială a acestora.

„Actorii" care trebuie să se implice în activităţile de prevenţie sunt şcoala: (prin cadre didactice, elevi, psihologi,), familia, serviciile medicale, Poliţia, mass-media, organizaţiile neguvernamentale, biserica.

ROLUL ŞCOLII ÎN PREVENIREA TOXICOMANIEI LA ADOLESCENŢI

Informaţii de dată recentă arată că vârsta medie la care se începe consumul de droguri ilicite este 13-14 ani; la această vârstă, elevii îşi petrec cea mai mare parte din timp la şcoală, motiv pentru care rolul şcolii în prevenirea toxicomaniei este deosebit de important. Informarea elevilor asupra pericolelor pe care le prezintă consumul de droguri trebuie să constituie o parte importantă a educaţiei şcolare, pentru că elevii sunt real expuşi la consumul de droguri (există informaţii verificate potrivit cărora, de exemplu, în unele şcoli şi licee din Bucureşti se consumă droguri).

Educaţia de prevenire a consumului de droguri trebuie axată pe:

- formarea unor deprinderi de viaţă, cum ar fi *rezistenţa la presiunea anturajului*;
- căutarea punctelor de sprijin pentru rezolvarea problemelor cu care se confruntă adolescenţii;
- sprijinirea altora;
- acceptarea responsabilităţii personale şi civice.

În acest sens elevii trebuie să cunoască:

- modul de identificare a drogurilor ilicite;
- că experienţele cu droguri comportă riscuri mari;
- că drogurile afectează grav sănătatea organismului şi, în principal, sistemele nervos, cardiovascular, respirator şi de reproducere;
- că drogurile sunt periculoase pentru dezvoltarea psihică şi sănătatea mintală;
- că legile cu privire la consumul ilegal de droguri au menirea să-i protejeze.

Educaţia elevilor trebuie să pornească de la premiza că majoritatea acestora nu folosesc droguri, unul din principale scopurile ale programelor educaţionale antidrog fiind de a-i îndepărta pe adolescenţi de atracţia folosirii drogurilor. În acest sens, trebuie utilizate în principal mesaje pozitive; mesajele trebuie introduse în programa şcolară generală. Integrarea mesajelor de prevenire a consumului de droguri în diferite materii de studiu are avantaje:

- mesajul are mai multe şanse de a fi eficace, dacă este prezentat sub mai multe forme şi la materii diferite, decât dacă ar fi transmis formal doar în orele de consiliere;
- dacă în activitatea de prevenire sunt antrenate mai multe cadre didactice.

Materialul informaţional utilizat în programele educaţionale antidrog vor trebui să respecte următoarele cerinţe:

- informaţiile oferite să fie clare şi neechivoce, să se axeze pe faptul că folosirea ilegală de droguri este dăunătoare pentru toată lumea şi că folosirea oricărui drog comportă riscuri;
- să ofere informaţii actualizate şi precise din punct de vedere ştiinţific, adecvate vârstei, intereselor şi necesităţilor elevilor.

Mesajele vor fi transmise periodic, cu o frecvenţă prestabilită, îndeosebi la vârsta 13-14 ani, când adolescenţii sunt mai susceptibili la presiunea de a folosi drogurile.

Şcoala şi familia trebuie să fie parteneri în educaţia pentru prevenirea consumului de droguri. Este important ca adulţii să-i ajute pe adolescenţi:

- să-i înveţe cum să reziste presiunii pe care anturajul o exercită asupra lor;
- cum să dezvolte relaţii de prietenie profitabile;
- să-şi dezvolte propriile strategii pentru a înfrunta respingerea, frustrarea, dezamăgirea şi eşecul;
- să dobândească o orientare pentru viitor care să includă continuarea educaţiei şi responsabilitatea faţă de ei şi faţă de semenilor;
- să-şi formeze deprinderi de a duce o viaţă sănătoasă şi productivă.

În concluzie, în misiunea de educare a adolescenţilor în sensul prevenirii şi combaterii consumului de droguri, şcoala trebuie să fie sprijinită - prin implicare directă - de membrii comunităţii, de poliţie, de conducătorii religioşi, de serviciile sociale şi sanitare, de mediile de informare şi chiar de oamenii de afaceri.

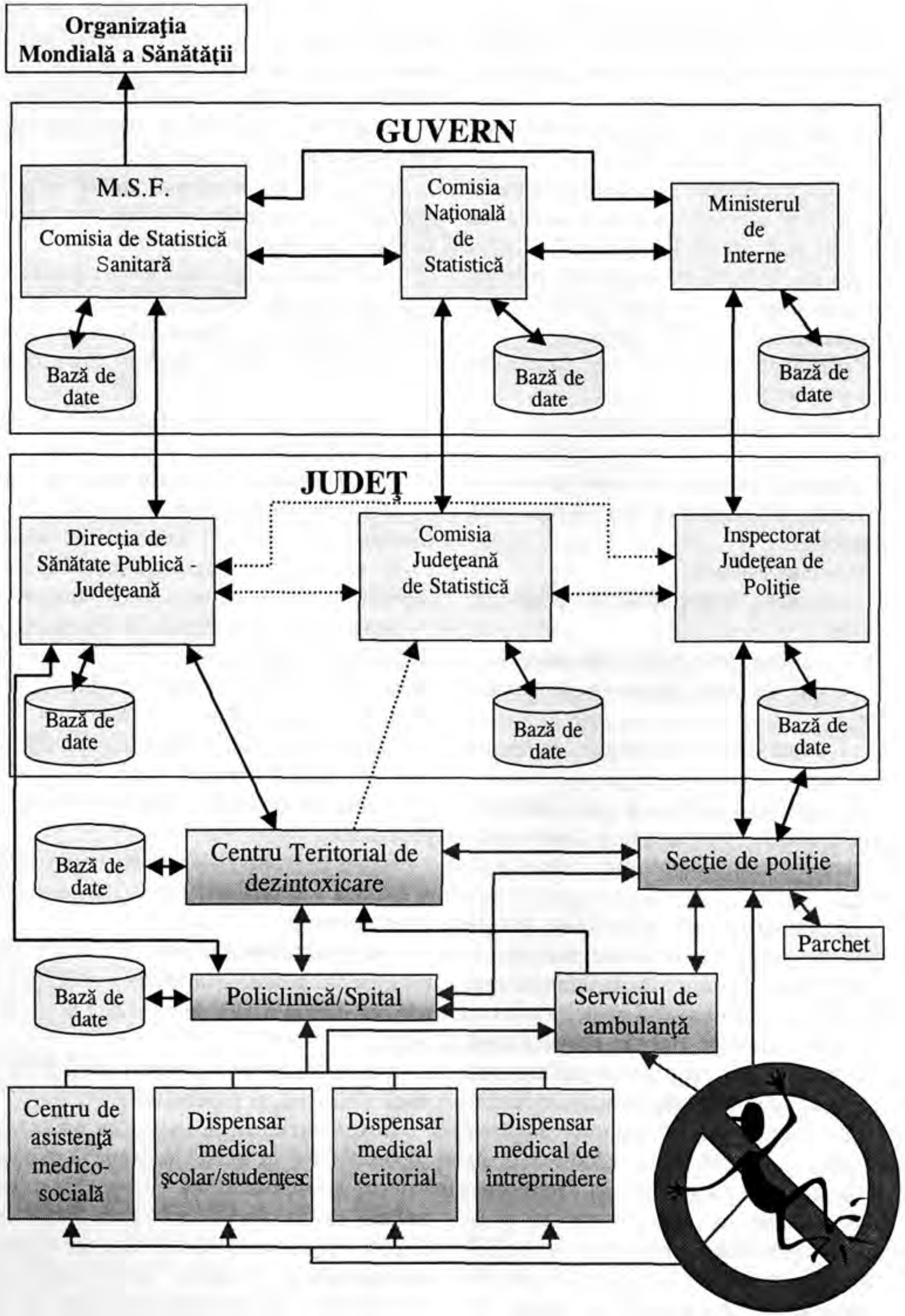

Organizaţia Mondială a Sănătăţii
GUVERN
M.S.F.
Comisia de Statistică Sanitară
Comisia Naţională de Statistică
Ministerul de Interne
Bază de date
Bază de date
Bază de date
JUDEŢ
Direcţia de Sănătate Publică - Judeţeană
Comisia Judeţeană de Statistică
Inspectorat Judeţean de Poliţie
Bază de date
Bază de date
Bază de date
Bază de date
Centru Teritorial de dezintoxicare
Secţie de poliţie
Parchet
Bază de date
Policlinică/Spital
Serviciul de ambulanţă
Centru de asistenţă medico-socială
Dispensar medical şcolar/studenţesc
Dispensar medical teritorial
Dispensar medical de întreprindere

Fig. 5. Sistemul informaţional al prevenirii şi combaterii toxicomaniei

Profesioniştii (cadre didactice, medici, psihologi) pot sugera ziarelor locale, televiziunii şi radioului să difuzeze informaţii pozitive despre elevi, pot solicita conducătorilor comunităţii să participe la unele ore de curs şi să vorbească adolescenţilor despre importanţa de a nu consuma droguri etc.

Cea mai bună metodă de prezentare a informaţiilor despre droguri nu este ceea negativă (prin ameninţări, statistici sau lecţii moralizatoare), ci prin accentuarea efectelor negative ale drogurilor asupra organismului uman, a minţii, a relaţiilor umane şi a mediului.

BIBLIOGRAFIE

1. Baud F., Drogues. Intoxications aiguës et chroniques, principes du traitement d'urgence, *Rev Prat*, 2000, 41 (15), 1411-1414.
2. Beliş V., Dermengiu D., Buda O., Drogurile - drama sfârşitului de mileniu, *Actualitatea Medicală*, 1996, 10.
3. Cotrău M., *Otrava şi viaţa*, Ed. Fundaţiei Chemarea, Iaşi, 1993, 167.
4. Dugarin J., Drogues et médicaments détournés de leur usage. Aspects médico-légaux, cliniques, psychologique, *Rev Prat*, 2000, 41 (15), 1403-1410.
5. Laqueille X., Perron J.L., Goiset M., Drogues. Complications psychiatriques, *Rev Prat*, 2000, 41 (10), 923-929.
6. Strat M., Drogurile - drama sfârşitului de mileniu. Mit şi realitate. Abuzul şi traficul ilicit de droguri, *Actualitatea medicală*, 1995, 7.

NOUTĂŢI

MODIFICĂRILE ADN-ULUI MITOCONDRIAL - MARKER AL TOXICITĂŢII ANALOGILOR NUCLEOZIDICI LA PACIENŢII CU INFECŢIE HIV

Analogii nucleozidici pot induce efecte toxice asupra mitocondriilor prin inhibarea ADN-polimerazei g. Efectele toxice merg de la o simplă creştere a nivelului seric al lactatului până la acidoza lactică, potenţial fatală. Autorii au studiat modificările ADN-ului mitocondrial raportate la ADN-ul nuclear în celulele sângelui periferic al pacienţilor cu hiperlactacidemie nucleozid-indusă. Metoda a constat în extracţia ADN-ului total din celulele sangvine şi cuantificarea unei gene mitocondriale şi a unei gene nucleare prin reacţia de polimerizare în lanţ în timp real. Au fost studiate trei grupuri : (1) grupul de control, alcătuit din 24 de subiecţi neinfectaţi, (2) 47 de pacienţi HIV-infectaţi asimptomatici, care nu au urmat nici un tratament antiretroviral şi (3) 8 pacienţi HIV-infectaţi, trataţi cu antiretrovirale şi care au avut hiperlactacidemie simptomatică. Pacienţii din ultimul grup au fost urmariţi longitudinal, înaintea, în timpul şi după terapia antiretrovirală. Rezultatele au arătat că hiperlactacidemia simptomatică a fost asociată cu o scădere marcată a raportului ADN mitocondrial/ADN nuclear (în medie cu 68% mai mic decât la grupul de control şi cu 43% mai mic faţă de pacienţii infectaţi asimptomatici şi netrataţi cu antiretrovirale). După administrarea discontinuă a terapiei antiretrovirale s-a înregistrat o creştere semnificativă statistic a raportului ADN mitocondrial/ADN nuclear ($p=0,02$). La pacienţii din lotul urmărit longitudinal declinul ADN-ului mitocondrial a precedat creşterea nivelului venos al lactatului. Concluzionând, nivelele ADN-ului mitocondrial sunt semnificativ scăzute la pacienţii cu hiperlactacidemie simptomatică nucleozid-indusă şi acest efect poate fi prevenit prin administrarea discontinuă a tratamentului antiretroviral. (Côté H.C.F., Brumme Z.L. et al., Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients, *N Engl J Med*, 2002, 346, 811-820).

Clementina Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ARTICOLE ORIGINALE

DEPISTAREA MICROMETASTAZELOR GANGLIONARE ÎN CARCINOMUL MAMAR PRIN IMUNOHISTOCHIMIE PENTRU CITOKERATINA 8

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Imunologie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
4 Clinica a III-a Chirurgie

DETECTION OF LYMPH NODES MICROMETASTASES IN BREAST CARCINOMA USING IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR CYTOKERATIN 8 (Abstract): The lymph nodes status is one of the most important prognostic factors in breast cancer. The routine hematoxilin-eosin staining is efficient for the metastases detection only when there is a large number of tumor cells, while a small number of metastatic cells can easily remain undetectable. For those situations, the immunohistochemistry for cytokeratins, markers of the epithelial cells, is a very sensitive method. We have investigated the cytokeratin 8 expression in 10 primary breast carcinomas and in the corresponding axillary lymph nodes, comparing with hematoxilin-eosin. The routine examination has detected axillary lymph nodes metastases in six cases, confirmed by the immunohistochemistry for *cytokeratin 8*. Four cases were diagnosed as negative for the axillary lymph nodes metastases by the hematoxilin-eosin staining. In all those four cases, immunohistochemistry for cytokeratin 8 has detected a small number of tumor cells, either spread in the lymph nodes tissues, either confluent as small islets. **Key words**: BREAST CARCINOMA, CYTOKERATIN 8, HEMATOXILIN-EOSIN, LYMPH NODE, METASTASES

Statusul ganglionilor axilari a rămas unul dintre cei mai importanţi factori de prognostic în cancerul mamar, de cele mai multe ori ei reprezentând primul sediu al metastazării tumorilor maligne mamare. Coloraţia cu hematoxilin-eozină, utilizată de examenul histologic de rutină, oferă informaţii asupra prezenţei metastazelor ganglionare, în măsura în care numărul de celule tumorale este suficient de mare pentru ca acestea să devină vizibile. Există, însă, situaţii în care un număr redus de celule tumorale, ajunse în sediul ganglionar, pot trece neobservate la coloraţia de rutină (2,11). În consecinţă, au devenit tot mai susţinute eforturile de a identifica noi modalităţi de evidenţiere certă a celulelor tumorale metastazante.

Citokeratinele sunt proteine de suport care, împreună cu actina şi microtubulii, formează citoscheletul celular, fiind markeri caracteristici celulelor epiteliale. Au fost identificate 20 de polipeptide diferite, individualizate în funcţie de greutatea lor moleculară, recunoscute histopatologic ca filamente intermediare adiţionale în diferenţierea ţesuturilor normale şi patologice (8). Ele se pot asocia şi combina în tipurile diferite de ţesut epitelial, normal sau tumoral (1,6). Epiteliile pluristratificate, ca cel scuamos, sunt caracterizate de citokeratinele 1-6 şi 9-17, în timp ce epiteliul unistratificat, columnar, este definit de citokeratinele 8şi 18, iar cel glandular prezintă, în plus, citokeratinele 7, 19 şi 20.

Citokeratinele sunt considerate cei mai specifici markeri şi pentru tumorile cu origine epitelială. Investigarea expresiei lor reprezintă o metodă foarte sensibilă pentru diagnosticul diferenţial al unui carcinom faţă de neoplaziile non-epiteliale. Ele sunt exprimate chiar şi în carcinoamele foarte slab diferenţiate, inclusiv în acelea la care examinarea ultrastructurală se dovedeşte ineficienţă în identificarea originii epiteliale (6). În carcinomul mamar au fost identificate pattern-uri diferite de expresie a diverselor combinaţii de citokeratine şi acestea par să se coreleze cu gradul de diferenţiere celulară, cu expresia sau absenţa expresiei receptorilor hormonali şi, în consecinţă, cu prognosticul mai bun sau mai rezervat (7,10).

Există şi expresii aberante ale citokeratinelor în sarcoame, tumori musculare, vasculare, rhabdoide, cordoame şi tumori ale ţesutului nervos, dar expresiile sunt rar difuze, frecvent ele marchează celule individuale, împrăştiate în masa tumorală, permiţând diferenţierea de carcinom (9).

Citokeratina 8 are o greutate moleculară de 54 kD şi este prezentă în toate tipurile de epitelii, cu excepţia celor scuamoase. În consecinţă, ea reprezintă un marker deosebit de util pentru depistarea celulelor tumorale metastazate din sediul primar mamar în ganglionii axilari (6).

Scopul studiului nostru a fost identificarea, prin coloraţie imunohistochimică pentru citokeratina 8, a eventualelor metastaze ganglionare oculte la paciente la care examinarea histologică de rutină, prin coloraţie cu hematoxilin-eozină, nu a evidenţiat celule tumorale metastazante şi, în consecinţă, au fost incluse în grupa caracterizată de status ganglionar negativ.

MATERIAL ŞI METODE

Lotul de studiu a fost reprezentat de 10 carcinoame mamare. Examenul histo-patologic a inclus 5 cazuri în grupul carcinoamelor ductale invazive bine diferenţiate şi 5 cazuri în grupul carcinoamelor ductale invazive moderat diferenţiate. Din cele 10 cazuri, 6 prezentau adenopatie axilară homolaterală mobilă. Prin examinarea histologica de rutină a ganglionilor celor 10 cazuri investigate, în şase cazuri au fost confirmate metastaze ganglionare.

Imunohistochimie. Analiza imunohistochimică a fost efectuată pe secţiuni la parafină provenite din nodulii tumorali şi din ganglionii axilari ai fiecărui caz investigat, printr-o tehnică în trei timpi. Deparafinarea şi rehidratarea secţiunilor au fost urmate de digestie proteolitică cu Tripsină, soluţie 1%, 15 minute, la temperatura camerei. Secţiunile au fost incubate cu anticorpul primar, anti-citokeratină 8 umană (clona 35bH11-Dako), 1h, la temperatura camerei. A urmat incubarea probelor cu un anticorp secundar, biotinilat, 10 minute la temperatura camerei, apoi tratarea lor cu complexul streptavidină-peroxidază, 10 minute, la temperatura camerei (metoda LSAB – Dako). Relevarea activităţii enzimatice s-a realizat prin incubare cu DAB/H_2O_2, 12 minute la temperatura camerei, urmată de contracolorare cu hematoxilină.

Conform aceluiaşi protocol, au fost lucrate secţiuni achiziţionate de la firma Dako, ca martori pozitivi. Alte secţiuni au fost supuse protocolului de lucru, cu excepţia primei etape în care, anticorpul primar a fost înlocuit cu un anticorp irelevant ca specificitate, dar de acelaşi izotip şi provenind de la aceeaşi specie cu anticorpul primar, ca martori negativi ai tehnicii.

Pentru citokeratina 8, coloraţia este citoplasmatică. În cazul secţiunilor provenite din nodulii tumorali, au fost considerate pozitive tumorile ale căror celule erau marcate pentru citokeratina 8 în proporţie de >50%. Pentru secţiunile provenite din ganglionii axilari, au fost considerate pozitive probele la care au fost identificate celule marcate, indiferent de numarul lor.

REZULTATE

Pentru toate cele 10 cazuri de tumori mamare, identificate ca şi carcinoame ductale invazive, coloraţia specifică pentru citokeratina 8 a fost prezentă şi intensă. Nu au fost evidenţiate diferenţe de intensitate a coloraţiei între variantele de carcinom ductal invaziv bine diferenţiat versus cel moderat diferenţiat, ceea ce ar putea sugera că expresia citokeratinei 8 nu este dependentă de gradul de diferenţiere celulară a tumorilor maligne.

Cele 6 cazuri de ganglioni, depistaţi cu metastaze ganglionare prin examenul histologic de rutină, au fost intens pozitive la coloratia pentru citokeratina 8 (fig. 1). In cazurile la care examinarea histologica prin coloratie cu hematoxilin-eozina a infirmat prezenta celulelor tumorale metastazante, imunohistochimia pentru citokeratina 8 a evidentiat un numar redus de celule tumorale, fie ca celule individuale, dispersate în masa ganglionara (fig. 2), fie ca mici insule celulare.

DISCUŢII

Pornind de la constatarea că 30% dintre pacientele cu tumori maligne mamare operabile şi cu status ganglionar negativ recidivează în primii 10 ani post-operator, Dowlatshahi et al. au iniţiat un studiu retrospectiv de evidenţiere a metastazelor ganglionare oculte prin, pe de o parte, secţiuni seriate ganglionare colorate cu hematoxilin-eozină şi, în paralel, secţiuni ganglionare analizate prin imunohistochimie pentru citokeratine (4). Rezultatele obţinute au evidenţiat un procent de 12% micrometastaze detectate prin coloraţia hematoxilin-eozină şi un procent de 58% micrometastaze detectate în aceiaşi ganglioni prin imunohistochimie. Alte studii au raportat rezultate asemănătoare, deşi procentele au variat într-o oarecare masură (3%-7% micrometastaze detectate pe secţiuni seriate prin coloraţie cu hematoxilin-eozină şi 20%-39% metastaze oculte detectate prin imunohistochimie) (2,3,5,11).

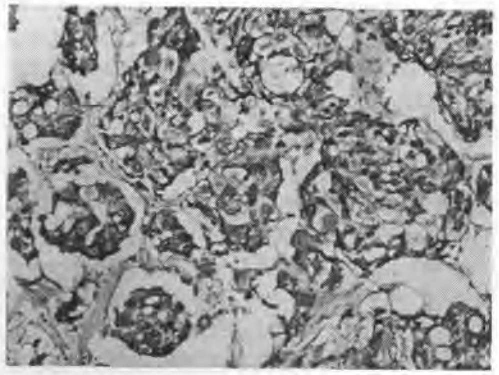


Fig. 1. Coloraţie pentru citokeratina 8 într-un ganglion axilar metastazat. Structura normală ganglionară a fost dislocuită în totalitate (200x)

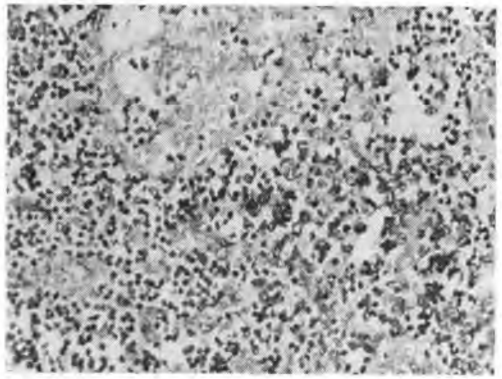


Fig. 2. Celule tumorale individuale, împraştiate în masa ganglionară (200x)

Mai mult, metastazele ganglionare oculte detectate prin una dintre cele două metode s-au dovedit a fi asociate semnificativ cu intervale mai scurte de supravieţuire fără boală şi cu intervale mai scurte de supravieţuire totală, la pacientele în post-menopauză (2,10). Prezenţa lor pare să reprezinte un factor independent important şi înalt semnificativ de predicţie a bolii recurente, chiar în absenţa informaţiilor privind gradul histologic şi dimensiunea tumorii, statusul receptorilor hormonali, invazia vasculară (2).

Rezultatele studiului nostru au confirmat rezultatele obţinute de alte grupuri de cercetători, susţinând importanţa utilizării tehnicii imunohistochimice pentru depistarea metastazelor oculte, în situaţia pacientelor cu status ganglionar negativ, atunci când un număr redus de celule tumorale metastazante pot trece neobservate la examenul histologic bazat pe coloraţia hematoxilin-eozină.

Deşi o reală semnificaţie clinică a prezenţei metastazelor oculte ganglionare rămâne sa fie determinată prin urmărirea pacientelor pe termen lung, rezultatele acestui tip de studiu nu pot fi ignorate, dacă luăm în considerare riscul pe care celulele metastazante, chiar în număr atât de redus, îl reprezintă pentru recidivă şi, probabil, chiar pentru supravieţuirea totală.

CONCLUZII

Examinarea histologică de rutină a ganglionilor axilari în carcinoamele mamare subestimează într-o manieră semnificativă metastazele de la acest nivel. Deficienţa ar putea fi depăşită prin examinarea secţiunilor seriate şi prin coloraţie specifică cu anticorpi monoclonali.

Examinarea imunohistochimică a ganglionilor axilari ipsilaterali este o metodă simplă, cu reală valoare prognostică şi este recomandată ca metodă standard de examinare a ganglionilor axilari în cancerul mamar, la pacientele cu status ganglionar negativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Brotherick I., Robson C.N., Browell D.A., Shenfine J., White M.D., Cunlife W.J., Shenton B.K., Egan M., Webb L.A., Lunt L.G., Young J.R., Higgs M.J., Cytokeratin expression in breast cancer: phenotypic changes associated with disease progression, *Cytometry*, 1998, 32, 4, 301-308.
2. Cote R.J., Peterson H.F., Chaiwun B., Gelber R.D., Goldhirsch A., Castiglione Gertsch M., Gusterson B., Neville A.M., Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group, *Lancet*, 1999, 354, 9182, 896-900.
3. Czerniecki B.J., Scheff A.M., Callans L.S., Spitz F.R., Bedrosian I., Conant E.F., Orel S.G., Berlin J., Hesalbeck C., Fraker D.L., Reynolds C., Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma, *Cancer*, 1999, 85, 5, 1098-1103.
4. Dowlatshahi K. et al., Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: a preliminary study, *Cancer*, 1999, 86, 990-997.
5. Kowolik J.H., Kuhn W., Nahrig J., Werner M., Obst T., Avril N., Schmitt M., Graeff H., Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes of the breast applying monoclonal antibodies AE1/AE3 to pancytokeratins, *Oncol Rep*, 2000, 7, 4, 745-749.
6. Lehr H.A., Folpe A., Yaziji H., Kommoss F., Gown A.M., Cytokeratin 8 immunostaining pattern and E-cadherin expression distinguish lobular from ductal breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2000, 114, 2, 190-196.

7. Malzahn K., Mitze M., Thoenes M., Moll R., Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas, *Virchows Arch,* 1998, 433, 2, 119-129.
8. Stieber P., CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragments), in: *Clinical Laboratory Diagnostics - Use and Assessment of Clinial Laboratory Results,* 1st ed., Thomas L. eds., Ed. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998, 966-970.
9. Taylor C.R., *Short Course. Immunohistochemistry,* XXI International Congress of the International Academy of Pathology & 12th World Congress of Academic and Environmental Pathology, 1996, 11-28.
10. Thomas P.A., Kirschmann D.A., Cerhan J.R., Folberg R., Seftor E.A., Sellers T.A., Hendrix M.J., Association between keratin and vimentin expression, malignant phenotype, and survival in postmenopausal breast cancer patients, *Clin Cancer Res,* 1999, 5, 10, 2698-2703.
11. Turner R.R., Chu K.U., Qi K., Botnick L.E., Hansen N.M., Glass E.C., Giuliano A.E., Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node, *Cancer,* 2000, 89, 3, 574-581.

NOUTĂŢI

EFECTUL INTERFERONULUI-γ ASUPRA RĂSPUNSULUI ALERGIC AL CĂILOR AERIENE

Inflamaţia cronică, inclusiv eozinofilia, joacă un rol important în patogenia astmului bronşic. Limfocitele T helper (Th) orchestrează această dezordine prin citokine specifice. Există dovezi că interleukinele (IL) produse de limfocitele Th2 (IL-4, IL-5 şi IL-13) au rol central în dezvoltarea inflamaţiei alergice şi sunt contracarate de limfocitele Th1 prin interferonul-γ (IFN-γ) şi IL-12. Dezechilibrul între citokinele Th1 şi Th2, în favoarea Th2, este considerat a sta la baza unor multiple reacţii patogenice în astm. Efectele supresive ale IFN-g sunt mediate prin mecanisme variate, printre care inhibarea producţiei de citokine Th2 şi orientarea preferenţiala a diferenţierii celulelor T spre subtipul Th1. Pe modele animale, tratamentul cu IFN-g are efect supresiv asupra inflamaţiei căilor aeriene, indusă de o expunere ulterioară a animalului la alergen. Mai mult, studii recente sugerează că IFN-γ ar putea preveni persistenţa procesului inflamator indus de expunerea acută la alergen. Prezentul studiu a măsurat şi comparat markerii de inflamaţie a căilor aeriene, subseturile de limfocite T pulmonare, eozinofilele din lavajul bronhioloalveolar şi reactivitatea bronşică la metacolină în mai multe momente, după expunerea la ovalbumină a două populaţii de şoareci sensibilizaţi: IFN-γ-deficienţi (IFN- γKO) şi tipul sălbatic (WT). Rezultatele au indicat că atât inflamaţia căilor aeriene cât şi hiperreactivitatea acestora s-au menţinut crescute la animalele IFN- γKO. A doua serie de experimente s-a concentrat asupra determinării efectului tratamentului cu IFN-g asupra duratei răspunsului alergic la şoarecii IFN- gKO. Tratamentul a fost iniţiat la 4 săptămâni după ultima expunere, având durata de 1 săptămână sau de 4 săptămâni. Tratamentul cu IFN-γ a scăzut numărul de celule pulmonare CD4+ la valori comparabile cu ale şoarecilor neprovocaţi; tratamentul de 1 săptămână a readus reactivitatea bronşică la nivelul bazal, în timp ce tratamentul de 4 săptămâni a eşuat în încercarea de scădere a acesteia sub nivelul observat la animalele netratate. În concluzie, IFN-g poate avea un rol esenţial în reversibilitatea inflamaţiei alergen-induse şi în hiperreactivitatea căilor aeriene, putând avea o acţiune duală asupra acesteia din urmă, necesitând cercetari suplimentare înaintea introducerii în terapia bolilor alergice. (Yoshida M. et al., Effect of interferon-γ on allergic airway responses in interferon-γ-deficient mice, *Am J Respir Crit Care Med,* 2002, 166, 451-456).

Clementina Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

APLICAREA CLASIFICĂRII OMS ÎN EVALUAREA CARCINOMULUI GASTRIC DIAGNOSTICAT PE ENDOBIOPSIE

Maria-Sultana Mihailovici[1], M. Danciu[1], S. Teleman[1], C. Stanciu[2], Mărioara Stan[2], Gh. Bălan[2], Anca Potoroacă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Morfopatologie
2 Clinica a II-a Medicală - Gastroenterologie

DIAGNOSIS OF GASTRIC CANCER ON ENDOBIOPSIES USING THE WHO CLASSIFICATION (Abstract): Gastric cancer (GC), one of the most frequent malignancies can be early detected on endobiopsies. Our aim was to evaluate histologically the GC on endobiopsies, using WHO 2000 and Lauren classifications. The study included 2424 gastric endobiopsies, routine processed; sections stained with HE, Giemsa, PAS and AB. GC was diagnosed in 451 cases (19%), mostly in men (311 cases - 69%). The highest incidence was in 60-69 year-old aged patients (34%). Using Lauren classification, 279 cases were included in diffuse type (62%), 167 intestinal-type (37%) and 5 (1%) mixed type. Each of these three types were also histologically analyzed considering the WHO classification. We pointed out that GC can be diagnosed histologically on endobiopsy specimens, although it is difficult to diagnose the GC - mixt type, due to reduced size of endobiopsies. Lauren classification (including the two major types: diffuse and intestinal) is very useful, especially if correlated with histological criteria of WHO classification. **Key words**: ENDOBIOPSY, GASTRIC CANCER, LAUREN CLASSIFICATION, WHO 2000 CLASSIFICATION

Carcinomul gastric (CG) este unul dintre cele mai frecvente neoplasme maligne, dar incidenţa variază mult în diferite arii geografice. Astfel, incidenţa e mare în ţări ca Japonia, Chile, China, Portugalia şi Rusia, şi de 4 până la de 6 ori mai puţin frecvent în Statele Unite, Marea Britanie, Canada, Australia şi Franţa (2). În ultimele decenii, utilizarea endoscopiei gastrice asociate cu gastrobiopsia a deschis o etapă nouă în diagnosticul cancerului gastric prin evidenţierea unei faze precoce de dezvoltare a cancerului gastric superficial.

În studiul prezent, am urmărit evaluarea histologică a carcinomului gastric diagnosticat pe endobiopsie prin aplicarea clasificării OMS, comparativ cu clasificarea Laurén (8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul nostru s-a bazat pe examenul histopatologic al 2424 endobiopsii gastrice efectuate în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi în perioada 1997-2002. Fragmentele endobiopsice au fost prelucrate prin includerea la parafină, iar secţiunile histologice au fost colorate prin metode curente (HE), metoda Giemsa pentru evidenţierea H. pylori şi tehnicile histochimice pentru identificarea tipului de mucus (PAS, albastru Alcian la pH 1 şi 2,5). Reacţia PAS demonstrează mucinele neutre, normal prezente în mucosecreţia gastrică, albastru Alcian la pH 2,5 evidenţiază mucinele acide - tip acid hialuronic din mucusul intestinal, iar la pH 1 mucinele acide sulfatate.

REZULTATE

Endobiopsiile gastrice au fost recoltate de la 2424 pacienţi adulţi cu variate afecţiuni gastrice. Din aceste 2424 fragmente biopsice, CG a fost diagnosticat în 451 cazuri (19%). Vârsta medie a bolnavilor diagnosticaţi cu carcinom gastric a fost de 62 ani, iar în raport de sex pentru femei a fost de 63, respectiv 61 ani pentru pacienţii de sex masculin. CG a fost diagnosticat histopatologic la 311 bolnavi (69%) de sex masculin şi la 140 femei (31%), cu raportul bărbaţi/femei de 2 : 1 (fig. 1).

Clasificarea OMS 2000 descrie 4 tablouri histologice pentru CG : *1. adenocarcinoame tubulare ; 2. adenocarcinoamele papilare ; 3. adenocarcinoamele mucoase (coloide)* şi *4. carcinomul cu celule în „inel cu pecete"*.

Clasificarea Laurén (1965) a fost aplicată în diagnosticul histopatologic al CG investigat endobiopsic. În laboratorul nostru, utilizăm pentru diagnostic histopatologic cele două tipuri majore ale clasificării Laurén : *carcinom gastric de tip intestinal şi difuz*. CG ce conţin cantităţi aproximativ egale de componente glandulare şi celule dispuse difuz sunt numite *carcinoame mixte* şi sunt dificil de diagnosticat pe fragmentele foarte mici de ţesut tumoral recoltate endobiopsic. În general, carcinoamele prea nediferenţiate sunt numite carcinoame anaplazice ce le putem totuşi încadra în categoria carcinoamelor difuze. Pentru diagnosticul de CG tip intestinal, utilizăm criteriile OMS pentru adenocarcinomul diferenţiat tubular şi papilar. Concomitent, criteriile histologice pentru CG difuz din clasificarea Laurén sunt similare celor din clasificarea OMS pentru categoriile de adenocarcinom mucos, carcinom cu celule „în inel cu pecete" şi carcinoame slab diferenţiate (tab. I).

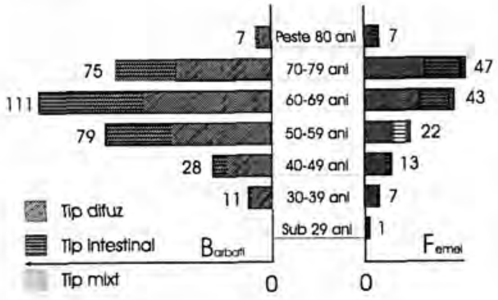


Fig.1. Distribuţia carcinoamelor gastrice în funcţie de vârstă, sex şi tipul histologic

În cazuistica noastră, CG de tip intestinal a fost diagnosticat în 167 cazuri (37%) (fig. 2) comparativ cu carcinomul gastric de tip difuz (279 cazuri - 62%) (fig. 3) şi carcinoamele mixte (5 cazuri - 1%) (fig. 1).

Tipul predominant - CG de tip difuz a prezentat histologic mai multe tipuri celulare ce au fost apreciate după criteriile OMS ale acestei categorii. CG difuz a fost dominat de CG slab diferenţiat (cordonal sau sub formă de plaje solide) reprezentat în 164 cazuri (58,78%) urmat de CG difuz cu celule „în inel cu pecete" - diagnosticat în 94 cazuri (33,69%), apoi carcinom mucos (coloid) în 14 cazuri (5,01%), restul tipurilor celulare având câte 1-4 reprezentanţi : CG difuz cu celule mici 4 cazuri (1.54%), CG cu celule clare 2 cazuri (0,72%) şi CG difuz hepatoid 1 caz (0,36%). CG de tip intestinal, diagnosticat în 167 cazuri, a corespuns criteriilor histopatologice OMS pentru adenocarcinoame tubulare diferenţiate (64 cazuri - 38,32%), moderat diferenţiate (78 cazuri - 46,70%) şi adenocarcinoame papilare (25 cazuri - 15,08%).

TABELUL I

Corelaţii între cele două clasificări

Clasificarea Laurén	Clasificarea OMS
Carcinom gastric tip intestinal	Adenocarcinomul tubular (bine/moderat diferenţiat) Adenocarcinomul papilar (bine/moderat diferenţiat)
Carcinom gastric tip difuz	Adenocarcinomul mucigen (coloid) Carcinom cu celule "în inel cu pecete" Carcinom cu celule mici Carcinom nediferenţiat
Carcinom gastric mixt	Ambele tipuri de carcinom în proporţii egale

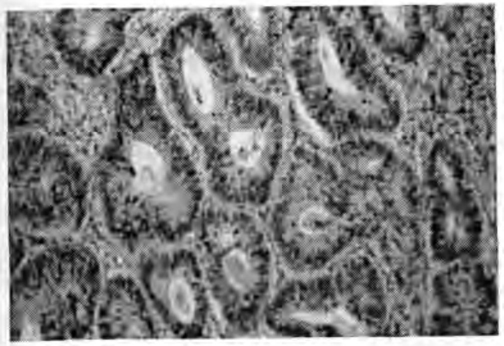


Fig. 2. Carcinom tip intestinal - adenocarcinom tubular

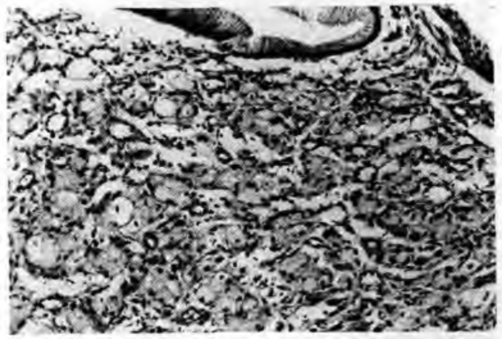


Fig. 3. Carcinom de tip difuz - carcinom cu celule "în inel cu pecete"

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Din cele 2424 endobiopsii gastrice examinate s-au diagnosticat 451 CG reprezentând 19% din cazuistică. Analiza acestor 451 CG relevă că majoritatea bolnavilor (69%) au fost de sex masculin, cu raport bărbaţi/femei de 2/1, similar cu cel prezentat în literatură (5). CG, extrem de rar sub vârsta de 30 ani (0,22% în studiul nostru), prezintă o progresie continuă având cea mai mare incidenţă la vârste înaintate, atât pentru bărbaţi cât şi pentru femei. În cazuistica noastră se poate remarca incidenţa cea mai mare la grupul 60-69 ani (34%), urmat de grupul 70-79 ani (27%), iar pe locul trei grupul 50-59 ani (22%).

În timp, mai multe sisteme de clasificare histologică a CG au fost propuse, astfel ca Ming (1973) (11), Goseki et al. (1992) (4), Carneiro (1997) (1), Roy et al. (1998) (14), dar cele mai utilizate în practică sunt clasificările Laurén (1965) şi OMS (1999-2000). Clasificarea Laurén s-a dovedit a fi utilă în practică pentru evaluarea evoluţiei CG şi a asocierii lui cu anumiţi factori de mediu şi cu leziunile precursoare. În studiul nostru, relaţiile CG cu gastrita cronică cu H. pylori (13), cu gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală (3) şi cu displazie (1, 15) nu au putut fi documentate, deoarece fragmentele endobiopsice mici nu permit evidenţierea leziunilor de vecinătate decât sporadic, în funcţie de dimensiunea biopsiei. CG difuze slab diferenţiate au fost tipul predominant ce a afectat grupele de vârstă mai tinere (30-39 ani ; 40-49 ani) fără o predilecţie semnificativă între sexe, deşi datele din literatură semnalează o predominare la sexul feminin (5).

Adenocarcinoamele de tip intestinal tubulare şi papilare diferenţiate au fost mai frecvente la sexul masculin. Analiza histopatologică a cazurilor noastre a semnalat o rată mitotică mai scăzută la carcinoamele difuze decât în categoria celor intestinale. În ambele forme de CG se pot observa cantităţi mici de mucină în interstiţiu. Stroma abundentă hialinizată (desmoplazia) e mai evidentă în carcinoamele difuze decât în

CG de tip intestinal. Reacţiile stromale observate în cazuistica noastră, în afară de desmoplazie, au fost marcate prin infiltrate cu neutrofile, totdeauna asociate cu ulceraţia tumorii şi infiltrate limfoide sau limfoplasmocitare. Prezenţa răspunsului limfoid în stromă poate constitui un factor favorabil, de aceea ar trebui menţionat în buletinul anatomo-patologic.

Valoarea tipului histologic în aprecierea prognosticului este mai controversată. Utilizând clasificarea Laurén, mulţi autori (6, 9,12,17) cred că, în general, leziunile difuze evoluează mai rapid decât carcinoamele de tip intestinal. Totuşi, alţi autori nu au observat existenţa unei valori predictive a tipurilor histologice ale clasificării Laurén (10,16). În studii recente, s-a arătat că tumorile bogate în mucus au un prognostic semnificativ nefavorabil în raport cu tipurile histologice cu mucosecreţie redusă (4,10,16). Recunoaşterea carcinoamelor mixte poate fi importantă deoarece şi acest tip de carcinom pare să aibă un prognostic nefavorabil (4).

Clasificarea Laurén, inclusă şi în clasificarea OMS, este utilă pentru diagnosticul CG investigat pe endobiopsie, aspect confirmat şi de alterările genetice asociate cu acest carcinom. S-a demonstrat că mutaţiile E-cadherin determină scăderea adeziunii celulare ceea ce conferă o mobilitate mare celulelor tumorale cu realizarea CG de tip difuz. Mutaţiile ß-catenin au fost detectate în CG de tip intestinal, dar nu şi în cel de tip difuz (7).

În concluzie, rezultatele studiului nostru argumentează următoarele aspecte:

1. Diagnosticul carcinomului gastric se poate baza pe modificările histopatologice din fragmentele de endobiopsie;
2. Tipul de carcinom gastric mixt este dificil de diagnosticat pe fragmentele mici de endobiopsie;
3. Clasificarea Laurén, cu cele două tipuri majore de carcinom gastric, este deosebit de practică pentru aplicarea ei la fragmentele endobiopsice, dar cu utilizarea criteriilor histologice ale clasificării OMS 2000.

BIBLIOGRAFIE

1. Carneiro F., The distinction between dysplasia and truly invasive cancer. Classification of gastric carcinomas, *Curr Diagn Pathol*, 1997, 4, 51-59.
2. Crawford J.M., The Gastrointestinal Tract, in: *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed, 1999, 775-844.
3. Endoh Y., Tamura G., Motoyame T., Ajioka Y., Watanabe H., Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach, *Hum Pathol,* 1999, 30, 826-832.
4. Goseki N., Tarkizawa T., Koike M., Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma, *Gut*, 1992, 33, 606-612.
5. Hamilton S.R., Aaltonen L.A., *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Ed. IARC Press, Lyon, 2000, 37-52.
6. Harrison J.C., Dean P.J., Vander Z.R., el-Zeky F., Wruble L.D., Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria, *Hum Pathol*, 1991, 22, 111-117.
7. Hofler H., Becker I., Keller G., Becker K.F., Germline and somatic mutation in gastric cancer, in: *Upper Gastrointestinal Pathology (Long Course)*, XXIV, Ed. ICIAP, Amsterdam 2002, 28-36.
8. Laurén T., The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma, *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64, 34.
9. Lauwers G.Y., Shimizu M., Correa P., Riddell R.H., Kato V., Lewin D., Sipponen P., Kubilis P.S., Watanabe H., Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists, *Am J Surg Pathol, 1999*, 23, 511-518.

10. Martin I.G., Dixon M.F., Sue L.H., Axon A.T., Johnston D., Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome, *Gut*, 1994, 35, 758-763.
11. Ming S.C., *Atlas of tumor pathology. Tumors of the esophagus and stomach*, 2nd ed, Ed. AFIP, Washington DC, 1973.
12. Mori M., Sakaguchi H., Akazawa K., Tsuneyoshi M., Sueishi K., Sugimachi K., Correlation between matastatic site, histological type and serum tumors markers of gastric carcinoma, *Hum Pathol*, 1995, 26, 504-508.
13. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., Chang Y., Vogelman J.H., Orentriech N., Sibley R.K., Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma, *N Engl J Med*, 1991, 325, 1127-1131.
14. Roy P., Piard F., Duserre-Huin L., Martin L., Michiels-Marzais D., Faivre J., Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study, *Histopathol*, 1998, 33, 304-310.
15. Rugge M., Correa P., Dixon M.F., Hattori T., Leandro G., Lewin K., Riddell R.H., Sipponen P., Watanabe H., Gastric dysplasia: the Padova international classification, *Am J Surg Pathol*, 2000, 24, 167-176.
16. Sougren I., van derArends J.W., Blok P., Grand A.J., Offerhaus G.J., Hermans J., van-Krieken J.H., Classification of gatric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging, *Cancer*, 1999, 85, 2114-2118.
17. Schelemper R.J., Itabashi M., Kato Y., Lewin K.J., Riddell R.H., Shimoda T., Sipponen P., Stolte M., Watanabe H., Takahashi H., Fujita R., Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists, *Lancet*, 1997, 349, 1725-1729.

NOUTĂŢI

ANTRENAMENTUL FIZIC REDUCE NIVELELE RECEPTORILOR PLASMATICI DE TNF-a LA PACIENTII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ ŞI BOALA CORONARIANĂ

Un studiu al lui Conraads şi col a demonstrat recent că, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, terapia medicamentoasă asociată cu exerciţiu fizic timp de patru luni ameliorează capacitatea de efort şi reduce concentraţia de receptori ai citokinelor. Concluziile studiului sugerează că recondiţionarea fizică poate avea ea însăşi efect antiumoral şi antiinflamator. Bolnavii cu insuficienţă cardiacă au de urmat o schemă terapeutică deja complexă, ce include betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice, antialdosteronice etc. şi cu greu ar mai putea accepta în viitor droguri ca anticitokine, antivasopresină, antiendoteline, ceea ce ar scădea complianţa şi aşa destul de redusă (40%) la tratament. Astfel, o alternativă de control al activării neuroumorale ar putea fi exerciţiul fizic. Acesta ameliorează capacitatea de efort şi calitatea vieţii pacienţilor; în plus reduce nivelele de receptori TNF-a. TNF-a, receptorii săi solubili I şi II (sTNFR1 şi sTNFR2), ca şi interleukina 6 (IL-6), ca expresii ale statusului inflamator, influenţează progresia insuficienţei cardiace prin efect inotrop negativ, prin stimularea apoptozei musculaturii periferice şi vasculare endoteliale, inducând caşexia. Mecanismul prin care antrenamentul fizic influenţează citokinele nu este clar, dar rezultatele studiului lui Conraads arată importanţa exerciţiului fizic în insuficienţa cardiacă, dincolo de efectele vizibile de recondiţionare fizică. (Conraads V.M., Beckers P., Bosmans J., De Clerck L.S., Stevens W.J., Vrints C.J., Brustaert D.L., Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-a receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary heart disease, *Eur Heart J*, 2002, 23, 1854-60).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ASPECTE CLINICE ŞI EPIDEMIOLOGICE LA PACIENŢII CU CANCER COLORECTAL

Elena Toader[1,2], **Iuliana Taraşi**[1,2]
1 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER (CCR) (Abstract): The aim of this study was to evaluate the clinical factors of the patients with CCR hystologically confirmed. Patients and methods: In the study group there were included 117 patients (females: 49-41%, males: 68-59%, range: 39-88 years) with CCR confirmed (rectosigmoidoscopy/ colonoscopy + biopsy, X-ray) hospitalized in the Second Medical Clinic Gastroenterology during January 2000 - May 2001. Results: For 56 (47.86%) patients the principal sign was rectal bleeding, intestinal disorders (diarrhoea - constipation) in 24 (20.51%) patients, anemia in 19 (16.23%) patients and abdominal pain in 18 (15.38%) patients. The time interval between the onset and the diagnosis of CCR was 1 month up to 2.5 years. For 83 patients (71%) was possible surgical treatment and for 34 patients (29%) palliative method. Conclusions: At diagnosis the clinical data suggested a malignant disease for most of the patients. The delay of diagnosis was associated with advanced staging of the disease, with limiting therapeutic possibilities. Using the screening for CCR may give the possibility for a curative treatment. **Key words**: COLORECTAL CANCER, CLINICAL SINGS, TUMORAL STAGE, PROGNOSIS

Pe locul III în rândul bolilor neoplazice şi pe primul loc între tumorile digestive, cancerul colorectal (CCR) se impune în patologia digestivă prin atribute majore ale malignităţii: frecvenţă mare, debut la vârstă tânără, <40 de ani, diagnostic în stadii avansate, tipuri histologice cu grad înalt de malignitate, prognostic nefavorabil. Cu toate eforturile depuse în plan medical, care promovează larg o profilaxie cât mai eficientă prin programe de screening (determinarea hemoragiilor oculte, supravegherea colonoscopică a grupelor de risc, monitorizarea antigenului carcinoembrionar), CCR nu figurează încă pe lista bolilor curabile (4). Dovada o reprezintă mortalitatea mare, care depăşeşte jumătate din cazurile nou diagnosticate anual. Datele de statistică internaţională indică că boala este frecventă pe glob, cu o incidenţă de 30-48/100.000 loc., dar inegal repartizată, înregistrând variaţii mari geografice (tab. I) (9,10).

În România CCR prezintă o incidenţă de 11,7/100.000 loc., este mai frecvent întâlnită la bărbaţi şi peste vârsta de 55 ani, cu tendiţe temporale de creştere a frecvenţei şi de scădere a vârstei debutului sub 45 ani (10).

Lucrarea prezentă este un studiu clinic descriptiv transversal, care are ca scop evaluarea unor parametri clinici la bolnavii cu CCR diagnosticaţi în Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie în intervalul ianuarie 2000 - mai 2001.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost alcătuit din 117 pacienţi cu CCR, bărbaţi 68 (59%), femei 49 (41%), raport bărbaţi/femei 1,38, cu limite de vârstă 39-88 ani. Precizarea diagnosticului s-a făcut prin:

a) examen endoscopic (rectoscopie, rectosigmoidoscopie flexibilă, colonoscopie totală), cu prelevare de biopsie şi examen anatomopatologic,

b) examen radiologic.

Pentru fiecare caz s-a completat o fişă de anchetă clinico-epidemologică, special concepută pentru pacienţii cu CCR, în care au fost consemnate date de anamneză, de examen clinic, investigaţii diagnostice, rută profesională, comportament alimentar.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut prin testul chi pătrat şi evaluarea riscului sau incidenţei cumulative (CI).

TABEL I
Incidenţa CCR pe glob

Zone cu incidenţă mare	>30/100 000 loc.	America de Nord, Europa de Vest, Australia, Noua Zeenlandă
Zone cu incidenţă intermediară	20-30/100 000 loc.	Arii din Europa de Vest, Europa de Est, Israel
Zone cu incidenţă scăzută	<20/100 000/loc.	America de Sud, Africa şi Asia

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Structura lotului de studiu este prezentată în fig. 1, fig. 2, fig. 3, tab. II.

Din analiza datelor privind indicatorii de structură ai lotului se constată că boala predomină la sexul masculin (59%), la populaţia din mediu urban (57%), la grupele de vârstă 50-69 ani şi la pacienţii care desfăşoară activitate în industrie (30,7%), agricultură (23,9%) şi la funcţionari (23,9%).

Simptomatologia

Motivul primei consultaţii medicale l-a constituit un simptom, 30 cazuri (25,5%), sau o asociere de simptome, 87 cazuri (73,5%), considerate cu semnificaţie pentru patologia colonului. Rectoragiile au fost cele mai frecvent întâlnite, la 56 pacienţi (47,86 %), şi au fost urmate de tulburările de tranzit intestinal, la 24 pacienţi (20,5%), sindromul anemic, la 19 pacienţi(16,23%), şi durerile abdominale, la 18 pacienţi (15,38%) (fig. 4).

Incluse în grupa "simptomelor de alarmă", alături de scăderea ponderală şi anemie, rectoragiile la debut se asociază cu un prognosticul mai bun. Ele pot corespunde unei tumori în stadiu rezecabil, iar prin caracterul lor repetitiv şi cantitate urgentează de regulă diagnosticul (1,6,10).

TABEL II
Lot de studiu - repartiţia cazurilor în funcţie de ocupaţie

Ocupaţia	Bărbaţi	Femei	Total (nr./%)
Muncitor industrie	25	11	36 (30,7%)
Agricultor	13	15	28 (23,9%)
Funcţionar (maistru - tehnician)	21	7	28 (23,9%)
Intelectual	9	6	15 (12,8%)
Casnică	-	10	10 (11,7%)
Total	69	48	117 (100%)

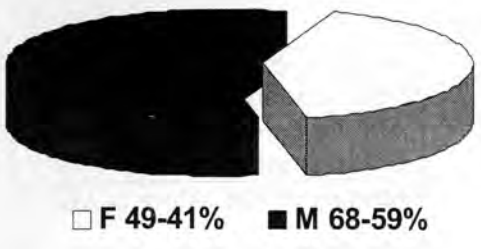


Fig. 1. Lotul de studiu - repartiţia cazurilor pe sexe

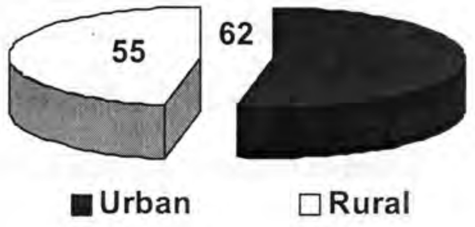


Fig. 2. Lotul de studiu - repartiţia cazurilor după domiciliu

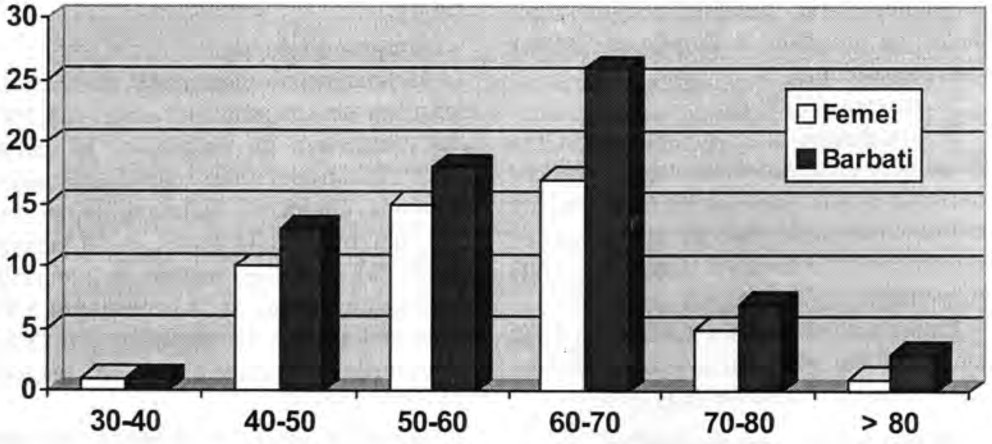


Fig. 3. Repartiţia cazurilor pe grupe de vârstă

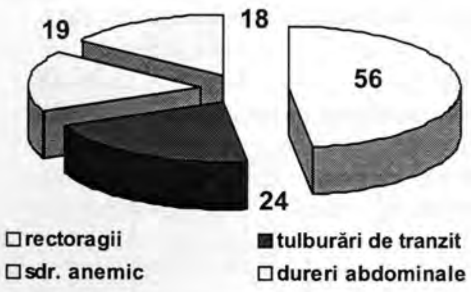


Fig. 4. Lotul de studiu - simptome în cancerul colorectal

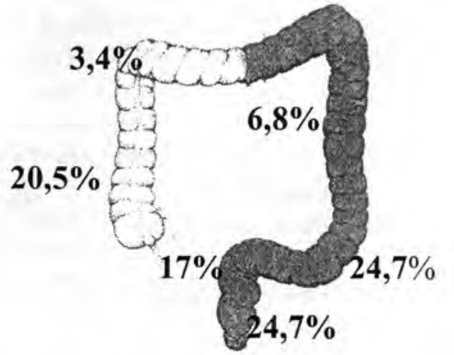


Fig. 5. Lotul de studiu - localizare topografică CCR

Localizarea topografică

Explorarea pacienţilor prin metoda endoscopică (rectoscopie, rectosigmoidoscopie, colonoscopie) şi radiologică a permis atât identificarea leziunii cât şi precizarea localizării. Cele mai frecvente localizări au fost cele rectosigmoidiene, 78 cazuri (66,6%) (fig. 5), şi anume : rect - 29 cazuri (24,7%) ; joncţiune rectosigmoidiană - 20 cazuri (17%) ; sigmoid - 29 cazuri (24,7%) ; colon descendent - 8 cazuri (6,8%) ; colon transvers - 4 cazuri (3,4%), cec + colon ascendent - 24 cazuri (20,5%).

Debut/Diagnostic

Intervalul de timp cuprins între momentul apariţiei simptomelor şi cel al precizării diagnosticului variză între 1 lună şi 2,5 ani (tab. III).

La 56 pacienţi (49%) se constată un interval mai mare de 1 an între debut şi diagnostic. Deşi datele sunt subiective (consemnarea afirmaţiilor bolnavului), ele devin semnificative clinic şi statistic ($p<0,05$) pentru relaţia debut/diagnostic, prin analiza unor variabile în raport cu criteriul temporal, în cadrul unui studiu de corelaţie. În studiul nostru, precizarea diagnosticului după un an de la debutul simptomatologiei se întâlneşte mai frecvent în următoarele situaţii :

- persoanele cu vârstă de peste 60 ani,
- din mediul rural,
- cu nivel de instruire minim,

precum şi la pacienţii cu :

- debut prin simptome generale, nespecifice sau
- localizarea tumorii la nivelul colonului ascendent şi transvers, unde, trebuie să avem în vedere şi particularităţile anatomice ale acestor segmente, care, pot permite evoluţii asimptomatice îndelungate, de până la 5 ani (fig. 6)(1,3,10).

TABEL III

Lotul de studiu - intervalul de timp de la debut până la diagnostic

Intervalul de timp (1 lună - 2,5 ani)	
<6 luni	24 (20,5%)
6 luni - 1 an	37 (31,6%)
1 an - 1,5 ani	20 (18%)
1,5 ani - 2 ani	19 (16,2%)
2 ani - 2,5 ani	17 (14,5%)

TABEL IV

Lotul de studiu - stadializare TNM/Dukes

Stadiul TNM		Stadiul Dukes	
I	2 (1,7%)	A	-
II	15(12,8%)	B	5(4,2%)
III	25(21,3%)	C	13(11,2%)
IV	55(47%)	D	2(1,7%)

Tratament

Indicaţia terapeutică la caz, se individualizează în funcţie de :

a) gradul de extensie tumorală, apreciat în conformitate cu un sistem de clasificare operativ internaţional TNM sau DUKES (tab. IV) ;

b) localizarea anatomică.

Chirurgia, ca mijloc terapeutic de elecţie în tratamentul CCR, singură sau frecvent în asociere cu radioterapia şi chimioterapia, a fost posibilă la 83 pacienţi (71%). 34 pacienţi (29%) au beneficiat de tratament nechirurgical (tab. V).

Abordarea chirurgicală diferenţiată a pacienţilor, ca tratament potenţial curativ sau paleativ, s-a făcut în raport de stadializare (5,7). La 27 pacienţii (23%) s-a intervenit chirurgical potenţial curativ ; este cazul pacienţilor aflaţi în stadiul I, II şi parţial III (N1), la care eficacitatea terapeutică a întregului protocol va influenţa prognosticul.

Pentru 56 pacienţi (48%) intervenţia chirurgicală s-a limitat fie la o laparatomie exploratorie, 13 cazuri (11%), fie la o intervenţie paleativă, 43cazuri (37%). Este cazul pacienţilor aflaţi în stadiul III, IV, cu prognostic nefavorabil (tab. V).

Prognostic

Un prognostic nefavorabil, aşa cum rezultă la cazurile cu boală avansată (stadiul

TABEL V
Lotul de studiu - conduită terapeutică

Tratament chirurgical	Tratament nechirurgical	
Curativ - 27cazuri (23%) Paleativ - 43 cazuri (37%) Laparatomie -13 cazuri (11%)	34 cazuri - (29%)	11/34 cazuri cu metastaze multiple

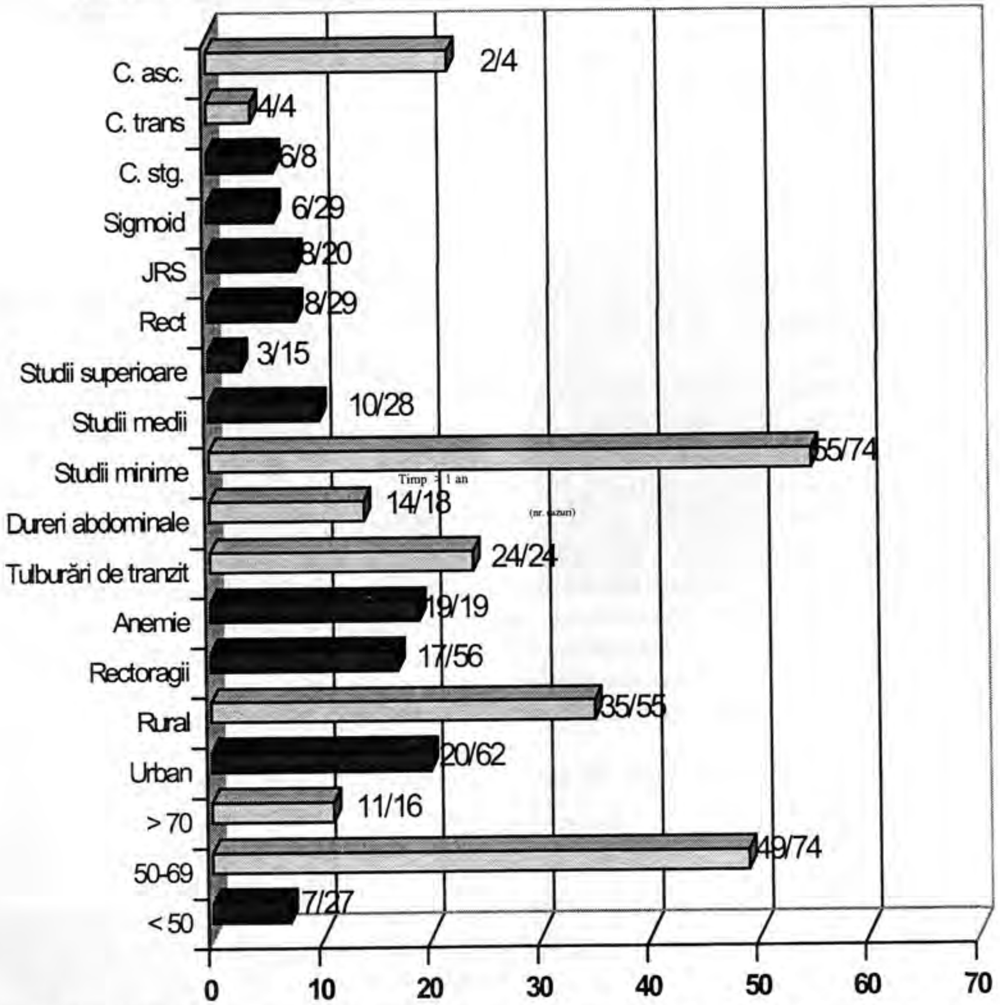


Fig. 6. Analiza unor variabile ale bolnavilor cu CCR cu diagnostic tardiv (>1 an ; bolnavi cu diagnostic tardiv / nr. total de bolnavi)

III, IV), mai poate fi considerat şi în caz de recidivă tumorală şi substadializare (10). Pacienţii operaţi pentru un cancer rectal sau sigmoidian, prezintă un risc mare, de peste 50%, de a dezvolta o recidivă tumorală în mai puţin de 2 ani de la intervenţie (4,6,10). Cum localizarea şi intervenţia chirurgicală pentru cancerul rectosigmoidian au fost cel mai frecvent întâlnite la lotul de studiu, şi probabilitatea unei recidive este mare.

Substadializarea se consideră în cazul existenţei micrometastazelor sau a metastazelor la distanţă (Mx), a căror prezenţa nu poate fi evaluată ; situaţia corespunde în realitate unui stadiu avansat (IV), altul decât cel precizat iniţial (2,10).

Supravieţuire

Evaluată parţial, doar pentru pacienţii cu domiciliu în teritoriu Iaşi, supravieţuirea la un timp mediu de 1,5 ani de la diagnostic prezintă următoarele date : din 59 pacienţi, 20 nu au fost declaraţi oncologic, 18 sunt în viaţă, 21 au decedat. O extindere a evaluării supravieţuirii la tot lotul, nu poate oferi rezultate prea optimiste, dacă se are în vedere că 81% din cazuri sunt în stadiul III şi IV, pentru care datele din literatură citează o supravieţuire la 5 ani ce nu depăşeşte 36% - 40% - std. III şi 0-3% std. IV.

CONCLUZII

În momentul diagnosticului majoritatea pacienţilor prezentau simptome cu semnificaţie pentru leziune malignă : rectoragii, anemie, scădere ponderală - "simptome de alarmă".

Un număr semnificativ de pacienţi au prezentat o perioadă de latenţă îndelungată, de peste 1 an, între debut şi diagnostic.

Stadiul clinic avansat al bolii la momentul diagnosticului limitează posibilităţile terapeutice curative.

Analizarea cu atenţie a simptomatologiei şi educaţia medicală continuă a populaţiei poate contribui favorabil la ameliorarea prognosticului.

Depistarea CCR în stadii incipiente, prin folosirea metodelor de screening, creează posibilitatea unei terapii curative.

BIBLIOGRAFIE

1. Boland C.R., Malignant tumors of the colon, in : *Texbook of Gastroenterology*, Yamada T., Alpers D.H., Laine L., Owyang C., Powell D.W. eds., Ed. Lippincott Williams and Wilkins Publishers, Philadelphia, 1999, 2023-2082.
2. Bresalier R.S., Kim Y.S., Malignant neoplasms of the large intestin, In : *Sleisenger's and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*, Feldman S., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. eds., Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, 1906-1942.
3. La Mont J.T., Isselbacher K.J., Disease of the small and large intestin, in : *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th edition, Wilson, Braunwald, Isselbacher eds., Chap. 243, 1289-1293.
4. Roseau G., Palazzo L.,Augmentation de l'ACE chez un malade opere d'un cancer du rectum. Une place pour l'echoendoscopie ?, *Hepato-Gastro*, 1994, 1, 5, 455 -459.
5. van Rosendaal G.M.A., Sutherland L.R., Verhoef M.V., Bailey R.J., Blustein P.K., Lalor E.A., Thomson A.B.R., Meddiys J.B., Defining the role of fiberoptic sigmoidoscopy in the investigation of patiens presenting with bright red rectal bleeding, *Am J Gastroenterol*, 2000, 95, 5.
6. Bond J.H., Rectal beeding ; It is always an indication for colonoscopy ?, *Am J Gastroenterol*, 2002, 97, 2.
7. Lambert R., Provenzan D., Ectors N., Vainio H., Dixon M.F., Atkin W., Werner M., Franceschi S., Watanabe H., Tytgat G.N., Axon A.T., Nenhans H., Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer, *Endoscopy*, 2001, 33,12.
8. Stren H., Walfisch S., Mullen B., McLeod R., Cohen Z., Cancer in an ileoanal reservoir : a new late complication ?, Gut,1990, 31 (4), 473.
9. Andonov V.I., Ananoshtev N., Tcholakova E., Stanchev Iv., The incidence rate of colorectal cancer in three south Bulgarian regions for the period 1985-1998, Gut, 1999, 45, A205.
10. Gheorghe L.S., Gheorghe C., Cazacu M., Cancerul colorectal, in : *Tratat de Gastroenterologie*, vol 2, Grigorescu M. eds., Ed. Medicală Naţională, Bucureşti, 2001, 139-174.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

STADIALIZAREA PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ A CARCINOMULUI TRANZIŢIONAL DE UROTELIU SUPERIOR

D. Negru[1], Irina Negru[2], C. Pricop[2], C. Novac[2], C. Daniil[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Radiologie-Imagistică Medicală
2 Disciplina Urologie

TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UPPER URINARY TRACT - STAGING BY COMPUTED TOMOGRAPHY (Abstract): **Purpose** - to determine the accuracy of computed tomography (CT) in staging transitional cell carcinoma of the renal pelvis and calyces and to identify whether hydronephrosis proximal to the tumor used as a criterion for minimal invasion may improve the overall accuracy of the method. **Materials and methods** - 24 patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract underwent preoperative CT. In all cases nephroureterectomy was performed and CT and pathologic staging were compared. **Results** - Pathologic staging revealed two stage I tumors, eight stage II tumors, five stage III tumors, and 9 stage IV tumors. The initial overall CT staging accuracy was 66,66% (16 of 24 patients). Reevaluation of the CT studies by using proximal hydronephrosis as a criterion for minimal invasion improved the overall CT staging accuracy (83,33%). **Conclusions** - When CT demonstrates direct tumor extension through the pelvic wall, it is a sensitive indicator of high-stage tumor. Hydronephrosis proximal to the tumor may cause overstaging of stage 0-II disease. **Key words**: TRANSITIONAL CELL CARCINOMA, STAGING, COMPUTED TOMOGRAPHY

Majoritatea autorilor afirmă că stadializarea preoperatorie a cancerului tractului urinar este apanajul tomografiei computerizate (1,2,4,5,7,11).

Analiza atentă a studiilor publicate în literatura de specialitate privind rolul tomografiei computerizate în diagnosticul şi stadierea carcinomului tranziţional al aparatului urinar superior ne arată însă concluzii contradictorii. Dacă în unele studii acurateţea metodei este de 100%, alte studii dau procentaje între 35 şi 85% (1,3, 7,9,10).

Cele mai multe rapoarte analizează uroteliul superior incluzând ureterul şi bazinetul. Sunt extrem de puţine studii care au abordat numai bazinetul şi calicele.

De aceea, scopul studiului a fost de a determina acurateţea metodei în stadializarea tumorilor localizate strict la nivel bazinetal şi caliceal şi identificarea unor noi criterii capabile să îmbunătăţească procentajul tumorilor corect stadializate prin CT.

MATERIAL ŞI METODĂ

În lotul de studiu am introdus 24 de cazuri de tumori maligne pielocaliceale explorate CT în perioada ianuarie 1996-octombrie 2002.

Pentru fiecare caz, baza de date a inclus: parametrii demografici, date clinice, date de laborator, explorări radiologice complementare, aspectul CT pre- şi postcontrast, aspectul operator, date de anatomie patologică.

Din studiul nostru au fost excluşi pacienţii cu diagnostic histopatologic de carcinom tranziţional cu alte localizări - ureter, vezică urinară.

Examinarea tuturor pacienţilor a fost realizată cu un tomograf GE CT-Pace (Milwaukee-Winsconsin, USA).

După pregătirea bolnavului (generală + digestivă) şi anamneză (incluzând dosar radiologic complet - UIV + echografie) examinarea CT a avut loc în două etape:

- fără substanţă de contrast - **secţiuni pe ambele loje renale de la nivelul T10-T11, contigui, grosime 5 mm, interval 5 mm până la polul renal inferior.**

- cu substanţă de contrast.

Injectarea substanţei de contrast s-a făcut cu ajutorul unei seringi automate de tipul Medrad Mark V care ne-a permis reglarea debitului injectării la parametrii doriţi.

În toate cazurile am folosit tehnica bolusurilor repetate în felul următor: un prim bolus de 25-40 ml cu debit 2 ml/sec cu scanarea leziunii cu secţiuni cu grosime de 2-5 mm la interval de 2-5 mm. Apoi un nou bolus de 25-40 ml cu repetarea secţiunilor pe leziune. După terminarea secţiunilor un nou bolus de 20-40 ml cu scanarea întregului rinichi cu secţiuni de 5 mm la interval de 5 mm. Bolusurile mici ne-au permis diagnosticul leziunii şi invazia în parenchimul adiacent, ştiut fiind faptul că bolusurile mari de contrast riscă să "înece" tumora. În toate cazurile am rescanat leziunea tardiv la 10-30 minute de la injectare.

Pentru stadializare am folosit sistemul TNM.

Tomografia computerizată este o metodă care nu poate diferenţia clar tumorile T1 (cu invazia mucoasei) de cele T2 (cu invazia muscularei) (2,4,6,8). De aceea acolo unde nu au existat semne de invazie a grăsimii peribazinetale sau ale parenchimului renal adiacent am indicat stadiul T1-2.

Am încercat să identificăm criterii care ar putea să ne ajute în diferenţierea T1-T2 chiar dacă tratamentul chirurgical este identic în cele două stadii.

Nici o corelaţie între stadiul tumoral şi grosimea peretelui bazinetal, mărimea tumorii, aspectul pre şi postcontrast, margini, forma tumorii nu a relevat date cu valoare semnificativ statistică (p<0,05).

Am considerat tumora în stadiul T3 cu invazia parenchimului renal atunci când am identificat zone cu nefrogramă scăzută, hipodense, cu margini imprecise, fără deformarea conturului renal şi hidronefroză focală adiacentă.

Tumorile T3 invadează grăsimea peribazinetală şi am analizat atent elementele care ar putea sugera această invazie. Am considerat, în mod prospectiv grăsimea peribazinetală invadată în următoarele situaţii: când există striuri ce îşi cresc densitatea postcontrast, când există vase colaterale sau când grăsimea este obliterată parţial sau total.

Când nici unul din acest elemente nu au fost prezente am considerat tumora T1-2 fără invazie în grăsimea peribazinetală.

Tumorile T4 sunt caracterizate prin invazia profundă a parenchimului renal cu ruperea capsulei renale şi pătrunderea în grăsimea perirenală. Tumorile în acest stadiu pot invada organele şi structurile adiacente, pot infiltra ganglionii limfatici şi pot produce determinări secundare la distanţă.

REZULTATE

Rezultatele evaluării iniţiale în stadializarea T pe lotul nostru de studiu sunt următoarele: 5 tumori în stadiul T1-2, 14 tumori în stadiul T3 iar 5 tumori au fost T4.

Structura stadializării T postoperator are următoarea configuraţie: stadiul T1- 2 tumori, stadiul T2- 9 tumori, stadiul T3- 8 tumori iar stadiul T4- 5 tumori.

A urmat analiza comparativă a stadializării CT preoperatorii cu datele obţinute postoperator şi prin anatomie patologică (tabel I, II).

TABEL I

Stadializare T - comparaţie pre/postoperator

	pT_1	pT_2	pT_3	pT_4	TOTAL
cT_{1-2}	2	3	0	0	5
cT_3	0	6	7	2	15
cT_4	0	0	1	3	4
TOTAL	2	9	8	5	24

TABEL II

Stadializare T - rezultate finale

Sub stadializate	Corect stadializate	Supra stadializate
2 (8,33%)	15 (62,5 %)	7 (29,16%)

Observăm un procent de 62,5% tumori corect stadializate (T).

Evaluarea CT a condus la suprastadializare în 7 cazuri:

- în 4 cazuri nu am interpretat corect invazia în parenchimul renal;

- în 2 cazuri nu am interpretat corect invazia grăsimii peribazinetale;

- la un caz nu am interpretat corect invazia grăsimii perirenale.

Am observat că în cele 4 cazuri unde invazia în parenchimul renal nu a fost corect interpretată, tumorile au avut dimensiuni mici-moderate (1,4-4,8 cm) şi au asociat hidronefroză focală adiacentă (fig. 1, 2).

Pentru că există tendinţa suprastadierii T la pacienţii cu hidronefroză, am încercat să determinăm dacă hidronefroza focală, în absenţa altor semne clare de invazie poate fi utilizată ca factor predictiv de invazie minimală.

Am restadializat cazurile utilizând hidronefroza focală ca şi criteriu pentru stadiile 0-II, procentul stadializării T corecte ajungând la 79,16% (19/24).

Evaluarea CT a condus la substadializare în 2 cazuri:

- la un caz nu am apreciat corect invazia muşchilor lombari

- la un caz nu am apreciat corect invazia grăsimii perirenale

Stadierea N

Unicul criteriu folosit în aprecierea invaziei ganglionare a fost cel al dimensiunii. Am considerat ganglionii cu diametru mai mare de 1 cm ca fiind metastatici (fig. 3).

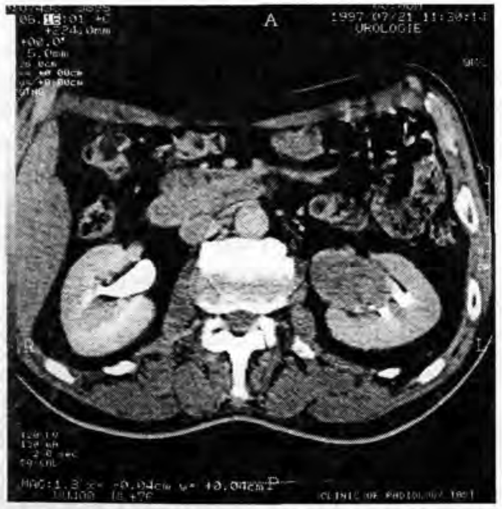


Fig.1. Bărbat, 60 ani, tumoră bazinetală stângă cu diametrul de 45 mm, stadiată CT T3 N0 M0. Hidronefroză focală. Stadierea postoperatorie - T2 N0 M0 G1

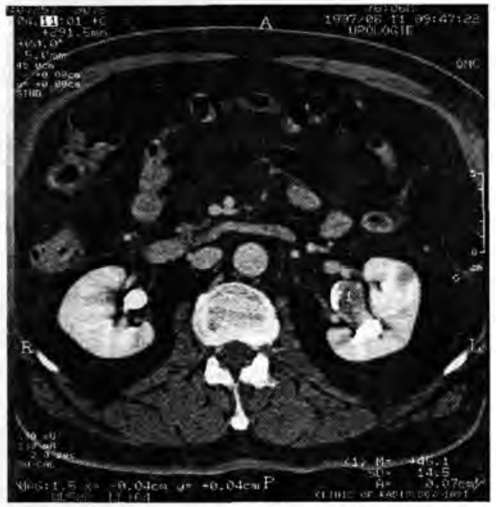


Fig.2. Bărbat, 76 ani, tumoră bazinetală stângă sesilă, diametrul 35 mm, hidronefroză focală. Stadiere CT - T3 N0 M0. Stadiere postoperatorie T2 N0 M0 G2

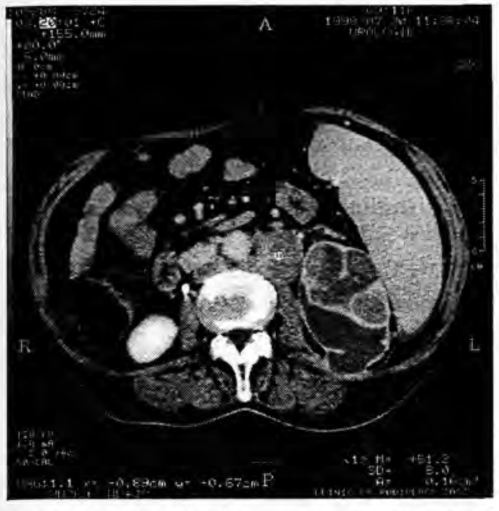


Fig. 3. Femeie, 69 ani, tumoră bazinetală stângă infiltrativă, diametrul 90 mm, T4 N3 M0 G3. Adenopatii latero-aortice şi interaortico-cave confirmate anatomo-patologic

Stadializarea N a fost corectă în 21 cazuri (87,5%). Două cazuri N1 au devenit N0, examenul AP neconfirmând metastazarea ganglionară, iar un caz N1 a devenit N2.

Stadierea M

În lotul nostru de studiu, examenul CT a evidenţiat metastaze într-un singur caz şi anume la nivelul L2. S-a decis intervenţia chirurgicală avându-se în vedere vârsta pacientului (49 ani) iar pentru tratarea metastazei s-au folosit metode complementare.

TABEL III

Stadializare N : rezultate finale

Sub stadializare	Corect stadializate	Supra stadializare
1	21	2

Gruparea pe stadii

Evaluarea CT preoperatorie a cazurilor din lotul nostru de studiu relevă un procent important de tumori în stadiul IV (41,66%-10 cazuri), de 2 ori mai mare decât cel găsit pentru tumorile în stadiul I-II (5 cazuri).În stadiul III au fost 9 tumori (37,5%).

Gruparea pe stadii după operaţie şi corelată cu rezultatele anatomiei patologice modifică radical structura stadializării lotului. Astfel 41,66% dintre tumori sunt în stadiile I-II, procentul stadiului III a scăzut (de la 37,5 la 20,83%) iar tumorile în stadiul IV se menţin la valori procentuale ridicate (37,5%-9 tumori) (tab. IV).

Comparând datele pre şi postoperatorii remarcăm un procent de 66,66% de tumori pielocaliceale care au fost stadializate corect TNM. Există un procent relativ mare de tumori suprastadializate (29,166%) (tab. V) iar substadializarea s-a produs într-un singur caz.

Restadializând întregul lot operat folosind hidronefroza ca şi criteriu pentru stadiile 0-II procentul de tumori corect stadializate ajunge la - 83,33% (20/24 cazuri), acurateţea metodei situându-se la valori care o recomandă ca o metodă extrem de fiabilă pentru stadializarea tumorilor pielocaliceale.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Deşi carcinomul tranziţional localizat la nivelul bazinetului şi calicelor reprezintă

TABEL IV

Tumori pielo-caliceale : compararea stadiilor pre-/postoperator

	1	2	3	4	Total
1-2	2 (40.00%)	3 (60.00%)	0	0	5
3	0	5 (55.56%)	3 (33.33%)	1 (11.11%)	9
4	0	0	2 (20.00%)	8 (80.00%)	10
Total	2	8	5	9	24

TABEL V
Tumori pielo-caliceale : gruparea pe stadii - rezultate FINALE

Sub stadializare	Corect stadializate	Supra stadializate
1 (4.166%)	16 (66.666%)	7 (29.166%)

doar aproximativ 6-7% din totalitatea tumorilor maligne primitive renale, potenţialul multifocal şi de bilateralitate al acestui tip de neoplazie necesită foarte multă atenţie pentru un diagnostic pozitiv şi stadializare corectă în vederea alegerii tratamentului optim.

Dacă urografia intravenoasă este considerată metoda de primă intenţie în diagnosticul pozitiv al tumorilor pielocaliceale, tomografia computerizată este metoda ce poate certifica în cele mai multe situaţii acest diagnostic, este extrem de eficientă în diagnosticul diferenţial şi rămâne metoda de elecţie pentru stadializarea acestui tip de tumori. Din punct de vedere al stadializării deşi metoda nu poate diferenţia stadiile 0-I-II, ea poate oferi date extrem de importante privind invazia grăsimii peribazinetale, a parenchimului renal adiacent, penetrarea capsulei renale şi detecţia metastazelor la distanţă.

În studiul nostru acurateţea invaziei parenchimului renal a crescut mult prin utilizarea hidronefrozei drept criteriu de invazie minimală. Stadializarea CT a tumorilor pielocaliceale poate fi îmbunătăţită prin folosirea aparaturii cu tehnologie avansată şi a unui sistem revizuit de stadiere care să încorporeze hidronefroza proximală ca şi criteriu.

Pentru a preveni suprastadializarea, o leziune care apare ca fiind invazivă trebuie interpretată ca nedeterminată (pentru invazie) când este însoţită de hidronefroză proximală. Acest lucru ar trebui să crească abilitatea noastră de a face diferenţierea clinică între o tumoră bazinetală minim invazivă şi una cu invazie profundă.

BIBLIOGRAFIE

1. Badalament R.A., Bennett W.F., Kenwothy P.R., Computed tomography of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tracts, *Urology*, 1992, 40, 71-75.
2. Bretheau D., Lechevallier E., Uzan R., Rampal M., Coulange C., Valeur des examens radiologiques dans le diagnostic et la stadification des tumeurs de la voie excretrice urinaire superieure, *Prog Urol*, 1994, 4, 966-973.
3. Buckley J., Urban B.A., Soyer P., Scherrer A., Fishman E.K., Transitional cell carcinoma of the renal pelvis : a retrospective look at CT staging with pathologic correlation, *Radiol*, 1996, 201, 194-198.
4. Catalona W.J., Urothelial tumors of the urinary tract, in : *Campbell's Urology*, 6th ed.,Walsh P.C., Retik A.B., Stamey Th.A., Vaughan E. eds., Ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1992, 1094-1159.
5. Goldman S.M., Gatewood O.M.B., Neoplasms of the renal collecting system, pelvis and ureters, in : *Clinical Urography*, Pollack H.M. eds., Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 1292-1352.
6. Helenon O., Correas J.M., Moreau J.F., Transitional cell carcinomas of the upper urinary tract, *6th European Symposium on Uroradiology*, Strasbourg, Guerbet, 1998, 14-18.
7. Leder R.A., Dunnick N.R., Transitional cell carcinoma of the pelvicalices and ureter, *AJR*, 1990, 155, 713-722.
8. McClennan B.L., Rabin D.N., Kidney, in : Computed Body Tomography with MRI correlation, Lee J.K.T., Sagel S.S., Stanley R.J. eds., Ed. Raven Press, 1989, 755-827.
9. Millan-Rodriguez F., Palou J., Torre- Holguera P., Vayreda-Martija J.M., Vicente- Rodriguez J., Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract, *Eur Urol*, 1999, 35, 318-322.
10. Planz B., George R., Adam G., Jakse G., Planz K., Computed tomography for detection and staging of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract, *Eur Urol*, 1995, 27, 146-150.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

PEPSTATIN A IS INDUCING CONTRACTILE EFFECTS ON ISOLATED RAT AORTA RINGS

Gh. Petrescu[1], M. Costuleanu[2], Simona Mihaela Slătineanu[1], Natalia Costuleanu[3], Dana Luiza Cernucan[1]

University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Physiology
School of Dentistry
2 Department of Pathophysiology
3 Department of Biochemistry

PEPSTATIN A IS INDUCING CONTRACTILE EFFECTS ON ISOLATED RAT AORTA RINGS (Abstract) : In a series of experiments dealing with the effects of angiotensin I (AI) and angiotensinogen on isolated rat aorta we observed that pepstatin A was able to induce contractile effects by itself. The endothelin pathway was excluded by the inhibitory effects of captopril, chymostatin and amastatin. In addition, few preliminary experiments showed that the contractile effects of pepstatin A were inhibited by the pretreatment with losartan, an antagonist of AT_1 angiotensin receptors. Pepstatin A-induced contractile effects on isolated rat aorta were inhibited with high potency by captopril, chymostatin and amastatin and were totally blocked by captopril + amastatin and captopril + chymostatin. Finally, we concluded that the pepstatin A-induced contractile effects on isolated rat aorta rings are dependent on an angiotensinogen vascular pool, compulsory involve an angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) mediated pathway and one or more non-classical pathways for the generation of angiotensin peptides. Further experiments are necessary to elucidate the mechanisms associated to pepstatin A-induced effects. **Keywords**: PEPSTATIN A, ANGIOTENSINOGEN, ANGIOTENSIN PEPTIDES, AORTIC SMOOTH MUSCLE, RAT

It is generally accepted that the renin-angiotensin system (RAS) exerts of its many effects predominantly via angiotensin II (AII, A1-8). Although it was thought that AII acts only as a typical blood-borne hormone, multiple lines of evidence support the existence of a local vascular RAS relatively independent of the circulating system. Moreover, renin-like enzymes were described in several tissues, as well as some new alternative pathways for the generation of angiotensin peptides.

Generally, it is thought that the deletion of the amino-terminal residue of AII to give angiotensin III (AIII, A2-8) reduces binding affinity significantly in most tissues. Angiotensin IV (AIV, A3-8) is formed by deletion of arginine at the N terminus of AIII. Angiotensin I (AI, A1-10), the precursor molecule of AII, is actually considered devoid of biological activity.

AII exerts its actions through two major subtypes of AT receptors, AT_1 and AT_2. The generally established angiotensin peptides affinity for AT_1 and AT_2 is : AII > AIII > AIV > AI (1).

In a series of experiments dealing with the effects of AI and angiotensinogen on isolated rat aorta we observed that pepstatin A, a well-known renin and cathepsin D inhibitor, was able to induce contractile effects by itself. Thus, the aim of the present study was represented by the characterization of these contractile effects of pepstatin A, as well as their interference by solely captopril şan angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) inhibitorţ, chymostatin (a chymase and cathepsin G inhibitor), amastatin (an aminopeptidase A inhibitor) and some of their combinations. Our results showed that pepstatin A-induced contractile effects on isolated rat aorta were inhibited with high potency by captopril, chymostatin and amastatin and were totally blocked by captopril + amastatin and captopril + chymostatin.

MATERIAL AND METHODS

a. Tissue preparation

To obtain the aortic rings, male Wistar rats (150-200 g body weight, Băneasa source) were decapitated and exsanguinated. The descending thoracic aorta was rapidly removed and cleaned of connective tissue in Krebs-Henseleit solution (at 37°C) of the following composition (mM): NaCl 118, KCl 4.8, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.6, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, glucose 5.5; pH 7.4. Each aorta, without endothelium (removed by gentle rubbing with a smooth softwood stick), was cut into rings, 2 mm wide. Individual rings were then mounted between hooks in 2-ml tissue chambers containing the Krebs-Henseleit solution at 37°C, bubbled continuously with 95 % O_2 + 5 % CO_2 (Linde). A resting tension of 2 g was applied to each ring, then allowed to equilibrate for 1 h before the start of the experiment. Changes in isometric tension were displayed using a force transducer, a PC-LPM-16 multifunctional I/O board and NiDaqWin software (National Instruments).

The study conforms to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published in 1996 by the U.S. National Academy of Sciences and approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi.

b. Experimental design

The experiments were performed only in endothelium-denuded preparations with a stable baseline tension. After the equilibration period, the rat aorta rings were repeatedly stimulated with 40 mM K^+ till two consecutive contractions differing by less than 10 % were obtained. At the plateau of one preparative contraction the efficient removal of endothelium was tested by the absence of relaxation in response to 10 mM carbachol. The amplitude of the last 40 mM K^+-induced contraction was considered as control (100 %) for further treatments. Pepstatin A (10^{-5} M), captopril (10^{-5} M), chymostatin (10^{-5} M) and amastatin (10^{-5} M), as well as their used combinations, were added to the organ bath in a maximal volume of 20 ml from stock solutions. Captopril, chymostatin, amastatin, captopril + chymostatin and captopril + amastatin were administered concomitantly with or 15 min before pepstatin A.

c. Expression of results and statistical analysis

The obtained results are expressed as percentage of the control contraction (K^+, 40 mM) (mean ± S.E.M, n=6). Rings from different animals were used to obtain the number of experiments. From one animal a ring was used only once for experimental procedure. Statistical significance was tested using One Way ANOVA completed with Student-Newman-Keuls method (Sigma Stat software, Jandel Corporation). $p<0.05$ was considered statistically significant in all cases.

RESULTS

Pepstatin A (10^{-5} M) was able to induce a transient contraction (showed as an actual tracing in fig. 1) on isolated rat aorta rings, of 22 ± 1.4 % (column A, fig. 2) from K^+ (40 mM)-induced contraction.

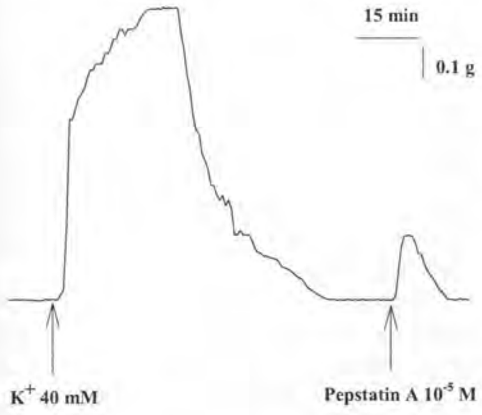


Fig. 1. Actual tracings showing the contractile effects of pepstatin A (10^{-5} M) on isolated rat aorta rings, as compared to K^+ 40 mM

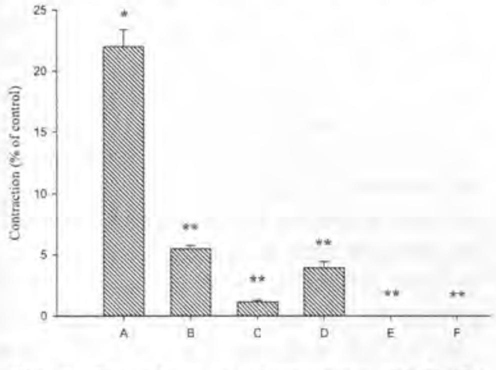


Fig. 2. The effects of chymostatin 10^{-5} M (B), captopril 10^{-5} M (C), amastatin 10^{-5} M (D), captopril + chymostatin (E) and captopril + amastatin (F) on pepstatin A-induced contractile effects as compared to solely pepstatin A 10^{-5} M (A) in rat isolated aorta rings. The obtained results are expressed as percentage of the control contraction (K^+, 40 mM) (mean ± S.E.M, n=6). $^*p<0.05$ as compared to control contraction, $^{**}p<0.05$ as compared to pepstatin A-induced contractile effects

Pepstatin A-induced contractile effects were reduced to 1.15 ± 0.13 % by captopril (10^{-5} M), to 5.5 ± 0.27 % by chymostatin (10^{-5} M), to 3.95 ± 0.48 % by amastatin (column C, B and, respectively, D, fig. 2). All of the above reducing effects were obtained by the concomitant administration with pepstatin A and are expressed to K^+ (40 mM)-induced contraction. Their 15 min pretreatment administration did not modify the observed effects. The peptidic ACE inhibitor (10^{-6} M) (Sigma) used was a little bit less efficient than captopril in inhibiting the pepstatin A-induced contraction (personal observation, data not shown).

On the other hand, captopril + amastatin and captopril + chymostatin totally blocked the pepstatin A-induced contractions (column E and, respectively, F, fig. 2), whether administered concomitantly or as 15 min pretreatment.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

AII, an octapeptide hormone, is the most active component of the RAS. AII is produced systematically via the classical or renal RAS, and locally *via* tissue RAS (2). All components of the RAS, except renin, have been demonstrated to be produced in the vasculature. ACE-1 is found in high concentrations in the adventitia, as well as in cultured vascular smooth muscle and endothelial cells (3,4). Angiotensinogen mRNA and protein have been detected in vascular smooth muscle, endothelium, and perivascular fat (4,5). Since vascular renin is absent, local generation of AII in the interstitium is regulated by tissue ACE-1 that is dependent on circulating and captured renin (6). In addition to ACE-1-dependent pathways for AII formation, non-ACE-1 pathways have been demonstrated. Thus, functional chymase and a non-ACE-1 pathway have been demonstrated in human vascular tissue (7) and in dog carotid artery.

Beside the above-mentioned dominant pathways, AI may be formed from angiotensinogen under the actions of various isorenins and cathepsin D and may be transformed in AII by tonin, chymase, cathepsin G and carboxypeptidases. On the other hand, AII may be directly produced from angiotensinogen by tonin, cathepsin G and chymase (9). AI, the precursor molecule of

AII, is actually considered devoid of biological activity.

AIII is a biologically active metabolite of AII, formed by removal of the N-terminal aspartic acid from the octapeptide by the action of aminopeptidase A. In addition, AIII can be formed by an alternative pathway, that does not involve the formation of AII, *via* the nonapeptide des-Asp^1-AI (by the action of aminopeptidase A). This nonapeptide is then acted upon by angiotensin-converting enzyme (ACE) to form AIII (10). It has been reported that rat aorta degrades AI almost exclusively to des-Asp^1-AI rather than AII (11). Thus, AIII could be an important biologically active component of RAS, at least in rat vasculature.

AIV, also biologically active, is formed by deletion of arginine at the N terminus of AIII under the action of aminopeptidase B.

AI can also be processed into the heptapeptide angiotensin 1-7 (A(1-7)) by three endopeptidases, neutral endopeptidase (NEP) 24.11, NEP 24.15, and NEP 24.26 (12). ACE-2 (ACE-related carboxypeptidase) was reported to be the first human homologue of ACE, identified in an ongoing search for novel genes related to heart failure. Recombinant ACE-2 hydrolyzed the carboxy terminal leucine from AI to generate angiotensin (1-9) (A(1-9)), which is converted to smaller angiotensin peptides by ACE-1 in vitro and by cardiomyocytes in culture (13).

The contractile effects of pepstatin A in our experiments raised the question of the targets and pathways involved. The first pathway under question was represented by the endothelins. Three converting enzymes of big endothelin-1 (big ET-1) into endothelin-1 (ET-1), operating at different optimal pH values, were found in noncultured vascular smooth muscle cells : two pepstatin-sensitive, cytosolic acid proteinases and a phosphoramidon-sensitive neutral enzyme in the membrane and cytosol (14).

The endothelin pathway was excluded by the inhibitory effects of captopril, chymostatin and amastatin on pepstatin A-induced contractions in isolated rat aorta rings. In addition, few preliminary experiments showed that the contractile effects of pepstatin A were inhibited by the pretreatment with losartan, an antagonist of AT$_1$ angiotensin receptors (personal observation, data not shown).

Pepstatin A is known to be a potent inhibitor (but not selective at all) of various acid proteases e.g. renin, cathepsin D, pepsin, bovine chemosin, bacterial aspartic proteinases and HIV proteases. From these, renin and cathepsin D are known to be involved in the production of AI from angiotensinogen, also being inhibited by pepstatin A. Thus, the effects of pepstatin A seem to confirm a basic pool of angiotensinogen in vascular smooth muscle preparations. In addition, the inhibition by pepstatin A of residual (captured) renin and/or cathepsin D and/or isorenins is increasing the amount of angiotensinogen available to be transformed in active angiotensin peptides through various pathways.

The inhibition with extremely high potency by captopril of pepstatin A-induced contractions suggested that an ACE-1 (not ACE-2, which is not sensible to captopril) component is compulsory. Furthermore, the inhibitory effects of chymostatin and amastatin are involving separate, but not additive, components. Chymostatin is known to inhibit serine proteinases having a chymotrysin-like specificity (chymotrypsin, chymases, cathepsin G) and most cysteine proteinases including cathepsins B,H and L. From these, chymases and cathepsin G (beside tonin) are producing directly AII from angiotensinogen or AII from AI (in parallel with the dominant ACE-1). On the other hand, amastatin is a competitive inhibitor of aminopeptidases as aminopeptidase A, leucine aminopeptidase, tyrosine aminopeptidase but not aminopeptidase B. Aminopeptidase A is involved in the production of des-Asp^1-AI (A2-10) and in the transformation of AII in AIII. The totally blocking effects against pepstatin A-induced contractile effects were obtained by the combination of captopril with chymostatin or captopril with amastatin. Thus, the general impression is that the inhibition of one non-classical pathway will enhance the metabolism through one or more non-classical pathways.

The clear definition of a pathway involved by pepstatin A-induced contractile effects on isolated rat aorta is complicated by the observation that the pH of the Krebs-Henseleit solution into the organ bath is varying only between 7.3-7.5.

In conclusion, the pepstatin A-induced contractile effects on isolated rat aorta rings are dependent on an angiotensinogen vascular pool, compulsory involve an ACE-1 mediated pathway and one or more non-classical pathways for the generation of angiotensin peptides. Further experiments are necessary to elucidate the mechanisms associated to pepstatin A-induced effects.

ACKNOWLEDGEMENTS

The expert technical assistance of Mr. Adrian Zosin and Mrs. Carmen Macovei is greatly appreciated. These studies were partially supported by funds from Romanian National Ministry of Education and Research (grants no. 699/2000, 787/2001 and 233/2002).

REFERENCES

1. Gunther S., Gimbrone R.A., Alexander R.W., Identification and characterization of the high affinity vascular angiotensin II receptor in rat mesenteric artery, *Circulation Res*, 1980, 47, 278-286.
2. Danser A.H., Local renin-angiotensin systems, *Mol Cell Biochem*, 1996, 157, 211-216.
3. Dzau V.J., Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall : Evidence, possibilities and hypotheses, *J Hypertens*, 1989, 7, 933-936.
4. Naftilan A.J., Role of the tissue renin-angiotensin system in vascular remodeling and smooth muscle cell growth, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1994, 3, 218-227.
5. Morgan L., Pipkin F.B., Kalsheker N., Angiotensinogen : Molecular biology, biochemistry and physiology, *Int J Biochem Cell Biol*, 1996, 28, 1211-1222
6. Touyz R.M., Schiffrin E.L., Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells, *Pharmacol Rev*, 2000, 52, 639-672.
7. Hollenberg N.K., Fisher N.D.L., Price D.A., Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system, *Hypertension*, 1998, 32, 387-392.
8. Shiota N., Okunishi H., Takai S. et al., Tranilast supresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery, *Circulation*, 1999, 99, 1084-1090.
9. Petrescu Gh., Haulică I., *Sistemul renină-angiotensină. De la experiment la clinică*, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2002.
10. Wright J.W., Harding J.W., Brain angiotensin receptor subtypes AT$_1$, AT$_2$, and AT$_4$ and their functions, *Regu. Pept*, 1995, 59, 269-295.
11. Sim M.K., Degradation of angiotensin I in the endothelium and smooth muscle of the rat aorta. *Biochem. Pharmacol*, 1993, 45, 1524-1527.
12. Ferrario C.M., Chappell M.C., Tallant E.A., Brosnihan K.B., Diz D.I., Counterregulatory actions of angiotensin (1-7), *Hypertension*, 1997, 30, 535-541.
13. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al., A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin (1-9), *Circ Res*, 2000, 87, e1-e9.
14. Yano M., Okada K., Takada J. et al., Endothelin-converting enzyme and its in vitro and in vivo inhibition, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 17 (suppl 7), S26-S28.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

TESTELE REFLEXE CARDIOVASCULARE ÎN DIAGNOSTICUL NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE

Elena Strobescu[1], Mariana Graur[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Medicină Internă
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Boli de Nutriţie, Metabolism şi Diabet

THE CARDIOVASCULAR REFLEX TESTS IN AUTONOMIC CARDIAC NEUROPATHY DIAGNOSIS (Abstract): Ewing's five standard cardiovascular reflex tests were used for the assessment of autonomic function. Changes in heart rate during deep inspiration and expiration, Valsalva manoeuvre or standing up evaluate parasympathetic innervation, whereas blood pressure fluctuations during standing up and handgrip evaluate sympathetic innervation. According to physiological principles we must remind that each test is useful predominantly but not exclusively to reveal the impairment of parasympathetic or sympathetic innervation. A total of 271 patients (247 with diabetes mellitus) were estimated for the diagnosis of autonomic neuropathy. Computed time domain analysis of the heart rate variability reveals 21% of the patients with autonomic neuropathy, but this method doesn't rich the performance of spectral analysis witch is x 3 times greater. The deep inspiration and expiration remains the preferable test according to its sensibility, specificity and predictive value. I found that handgrip test has, beside the known limitations (arterial hypertension, heart failure, valvular disease, emphysema, advanced diabetic retinopathy, drugs like digitalis, beta-receptor blockers, antihypertensives, sedatives, etc.) one more linked by the hand muscular force. Orthostatic hypertension has too many false results so the interpretation must be done with much precaution. **Key words**: DIABETES MELLITUS, AUTONOMIC CARDIAC NEUROPATHY, CARDIOVASCULAR REFLEX TESTS

Scopul studiului constă în:

- stabilirea puterii diagnostice pentru neuropatia autonomă cardiacă (NAC) diabetică a fiecărui test reflex cardiovascular (CV) din bateria Ewing;
- perfecţionarea metodologiei practice de diagnostic a NAC.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost testaţi 271 de subiecţi, 247 cu diabet zaharat (DZ), care s-au prezentat pentru un control medical, fără o selecţie prealabilă în raport cu vreun criteriu. Evaluarea diagnostică a NAC s-a bazat pe setul celor 5 teste reflexe CV propus de Ewing şi Clarke, recomandat şi de Conferinţa "Neuropatia Diabetică" - de la San Antonio, constând în analiza variaţiei frecvenţei cardiace (DFC) în cursul respiraţiei profunde controlate, a manevrei Valsalva, a testului de ridicare din clino în ortostatism; în analiza presiunii arteriale sistolice (TAS) după ridicarea din clino în ortostatism (hta-o) şi a celei diastolice (TAD) după contracţia izometrică a mâinii (handgrip - hg).

Analiza ΔFC s-a efectuat în domeniul timp utilizând fotopletismografia computerizată - Simcomed 2001 - Sincrops E 2001, cu afişaj automat al raportului RR maxim/RRminim, interpretarea făcându-se conform standardelor internaţionale. TA s-a determinat cu sfigmomanometrul cu mercur, dezumflarea manşonului pneumatic făcându-se cu o viteză constantă de 2-3 mmHg/sec. TAS a fost măsurată după o relaxare prealabilă în clinostatism 5-15 min. şi la 1 minut de la adoptarea poziţiei ortostatice (timp în care TA atinge o stare de echilibru). Testul handgrip s-a efectuat utilizând dinamometrul DYNA-CHIP. Acesta a permis evaluarea iniţială a forţei maxime de contracţie izometrică a muşchilor mâinii, iar ulterior a monitorizat menţinerea acesteia la 2/3 din maxim timp de 30 sec. Au fost excluşi de la testare pacienţii cu haotic aritmia, boala nodulului sinusal, extrasistole frecvente, insuficienţă cardiacă severă, valvulopatii, emfizem pulmonar, retinopatie avansată, cetoacidoză, precum şi cei cu medicaţie recent administrată de tipul digitalicelor, beta blocantelor, antihipertensivelor, sedativelor, etc.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele obţinute în cursul testelor reflexe CV din setul Ewing, la lotul studiat, sunt prezentate în tabelul I.

Rezultatele testelor reflexe cardiovasculare implicând analiza ΔFC, în raport cu tipul de diabet zaharat sau cu absenţa acestuia au fost:

Pentru testul respiraţiei profunde controlate (I-E) (fig. 1):

anormale: 40,5% la pacienţii cu DZ I; 59,5% la cei cu DZ II; 0% la cei cu non-DZ;

la limită: 44,4 % la pacienţii cu DZ I; 53,8% la cei cu DZ II; 5,8% ale celor non-DZ;

normale: 24,7% la pacienţii cu DZ I; 62,1% la cei cu DZ II; 13,2% la cei non-DZ.

Pentru testul Valsalva (V) (fig.2):

anormale 33,3% la pacienţii cu DZ I, 66,7% la cei cu DZI II şi 0% la cei cu non-DZ;

la limită 37% la pacienţii cu DZ I, 57,4% la cei cu DZ II şi 5,6% la cei cu non-DZ;

normale 28% la pacienţii cu DZ I, 60,7%la cei cu DZ II şi 11,4% la cei cu non-DZ.

Pentru testul Stand up (S) (fig. 3):

anormale: 0% la pacienţii cu DZ I; 100% la cei cu DZ II; 0% la cei non-DZ;

la limită: 50 % la pacienţii cu DZ I; 46,2% la cei cu DZ II; 3,8% la cei non-DZ;

normale: 27,9% la pacienţii cu DZ I; 61,5% la cei cu DZ II; 10,7% la cei non-DZ.

Rezultatele testelor reflexe cardiovasculare implicând analiza Δ TA în raport cu tipul de diabet zaharat sau cu absenţa acestuia au fost:

TABELUL I

Testul	Normal	La limită	Anormal
1. Δ FC în timpul respiraţiei profunde controlate	65,2 %	19,8 %	15 %
2. Δ FC în timpul manevrei Valsalva	76,5 %	21,1 %	2,4 %
3. Δ FC la ridicarea în ortostatism (Stand-up)	89,5 %	10,1 %	0,4 %
4. Δ TAS la ridicarea în ortostatism (hta-o)	67,0 %	23,7 %	9,2 %
5. Δ TAD la handgrip	87,5%	12,5%	0%

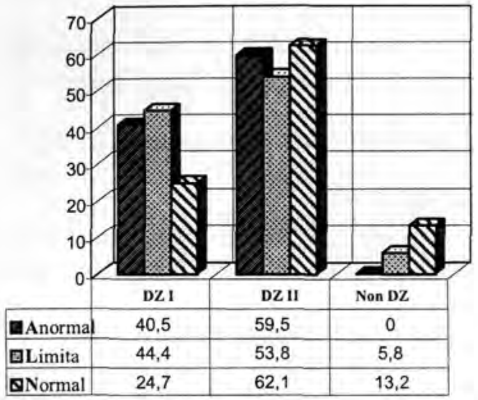


Fig. 1. Lot studiu/DZ-Tip/Testul respirației profunde/ AT-Î FC

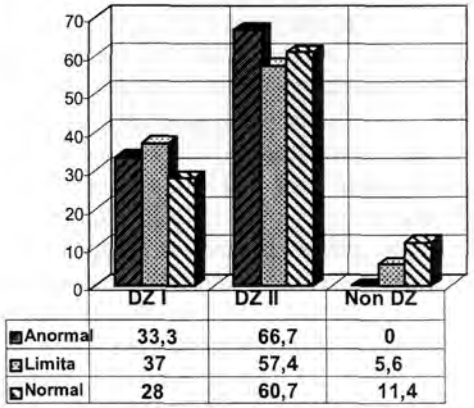


Fig. 2. Lot studiu / DZ-tip /Testul Valsalva / AT- Δ FC

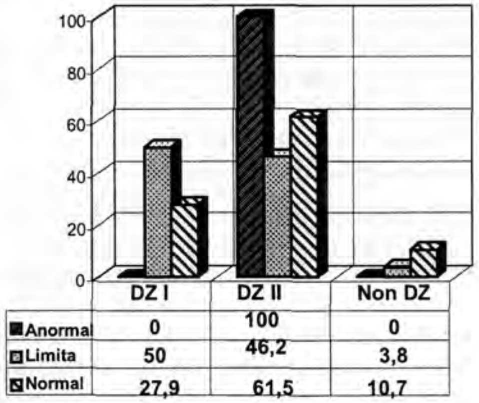


Fig. 3. Lot studiu / DZ-tip /Testul Stand up / AT-Δ FC

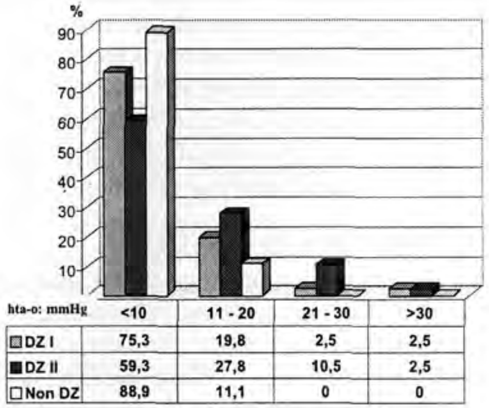


Fig. 4. Lot studiu / DZ - Tip / hta-o (mmHg)

Pentru testul Stand up (S) (hta-o), considerat cel mai specific test diagnostic pentru NAC, are o sensibilitate mică (sub limita acceptabilă de 60%), testul pozitivându-se tardiv în evoluția bolii, și în plus este grevat de rezultate fals pozitive dacă nu se iau în considerație celelalte condiții patogenice asociate, cauzatoare de hta-o în afara neuropatiei autonome. Diagnosticul etiopatogenic al hta-o trebuie să preceadă pe cel al NAC.

· In studiul efectuat, pentru diagnosticul hta-o, am utilizat testul *Schellong și Luderitz*. Prevalența hta-o s-a situat în jurul procentului de 32,5%.

· hta-o s-a corelat statistic semnificativ cu vârsta (p=0,0239) (tabelul II). Subiecții din lotul de studiu cu vârsta peste 65 ani, au prezentat, la trecerea în ortostatism, o scădere a TAS peste 20 mmHg într-o proporție de 9,8%, comparativ cu 15 % din datele din literatură, datorată nu de puține ori medicației administrate sau altor afecțiuni asociate.

· hta-o a fost mai frecventă la diabetici (35,4% vs 11,1% la non-DZ), în special la cei cu DZ II (40,8% DZ II vs 24,7% DZ I) (fig. 4). hta-o s-a corelat semnificativ statistic cu DZ : p= 0,01732, dar nu și cu vechimea bolii : p = 0,9189 (tab. III).

TABELUL II

Vârsta (ani)	Diferența TAS din clino în ortostatism (mm Hg)				Total
	< 10	11 - 20	21 -30	> 30	
< 29	19 (72,4%) 10,5%	4 (28,6%) 6,3% %	0 (0,0%) 0,0%	0 (0,0%) 0,0%	23 8,5%
30 - 39	31(96,9%) 17,1%	1 (3,1%) 1,6%	0 (0,0%) 0,0%	0 (0,0%) 0,0%	32 11,9%
40 - 49	33 (66,0%) 18,2%	12 (24,0%) 18,8%	3 (6,0%) 15,8%	2 (4,0%) 33,3%	50 18,5%
50 - 65	71(62,3%) 39,2%	28 (24,6%) 43,8%	12(10,5%) 63,2%	3 (2,6%) 50%	114 42,2
> 65	27(52,9%) 14,9%	19 (37,3%) 29,7%	4 (7,8%) 21,1%	1 (2,0 %) 16,7%	51 18,9%
Total	64(23,7%)	64 (23,7%)	19 (7,0%)	6 (2,2%)	271
p = 0,0239					

TABELUL III

Durata DZ (ani)	Diferența TAS din clino în ortostatism (mm Hg)				Total
	< 10	11 - 20	21 -30	> 30	
< 1	44 (68,8%) 24,3%	13 (20,3%) 20,3%	6 (9,4%) 31,6%	1 (1,6%) 16,7%	64 23,7%
1 - 5	39 (69,6%) 21,5%	14 (25,0%) 21,9%	3 (5,4%) 15,8%	0 (0,0%) 0,0%	56 (20,7%)
6 - 10	44 (67,2%) 23,8%	16 (25,0%) 25,0%	4 (6,3%)	1 (1,6%) 16,7%	65 (24,1%)
11 - 20	40 (61,5%) 22,1%	17 (26,2%) 26,6%	5 (7,7%) 26,3%	3 (4,6%) 50,0%	65 (24,1%)
. > 20	15 (71,4%) 8,3%	4 (19,0%) 6,3%	1 (4,8%) 5,3%	1 (4,8%) 16,7%	21 (7,8%)
Total	181 (67%)	64 (23,7%)	19 (7,0%)	6 (2,2%	271
p = 0,9189					

· hta-o s-a corelat semnificativ statistic și cu obezitatea abdominală (p=0,0401), dar mai ales cu HTA (p = 0,00044).

Rezultatele testului hand grip: în studiul efectuat, am constatat o limitare în utilizare, legată de patologia mâinii (reumatismul articular, cel mai frecvent degenerativ, retracțiile tendinoase, hipo sau atrofiile musculare, sau numai o forță musculară deosebit de scăzută). Forța musculară a fost măsurată cu ajutorul unui dinamometru cu calități ergonomice excelente. Dacă forța musculară este scăzută, este greu de crezut că se mai realizează o vasodilatație sub acțiunea acidului lactic, eliberat în cadrul contracției izometrice a mușchilor mâinii efectuată în condiții de anaerobioză, și în consecință o simpaticotonie reflexă, evidenţiată prin creşterea presiunii arteriale diastolice. Cred deci, pe baza propriei mele experienţe, că se impune o etalonare a validităţii testului hand grip în funcţie de minimul necesar de forţă musculară dezvoltată în cursul testului. In lotul studiat am luat în consideraţie numai testele pacienţilor cu o forţă musculară >5 kg, numărul celor care au îndeplinit această condiţie fiind de 70 (25,83%). Din punctul meu de vedere, testul hand grip este totuşi important de efectuat, el permiţând şi evaluarea dinamică a forţei musculare în cursul evoluţiei diabetului. Acest parametru ar trebui inclus printre ceilalţi parametrii de control ai eficienţei terapeutice.

De asemenea am constatat că unii parametri obţinuţi în cadrul testelor reflexe CV, nu sunt menţionaţi în mod expres în cadrul protocolului standardizat de evaluare a scorului global de severitate a NAC ; nu consider o greşeală de a-i include în logistica diagnostică a NAC. Mă refer la Δ FC din timpul testului hand-grip (pentru care este însă necesară o etalonare prealabilă, similară cu a celorlalte teste, în vederea încadrării acesteia în entităţile : normal, limită, anormal), precum şi la tahicardia de repaus. Practic, tahicardia de repaus era considerată semn al denervării cardiace diagnosticând stadiul de NAC severă (bineânţeles după o diferenţiere de alte condiţii etiopatogenice), celelalte teste reflexe devenind inutil de efectuat. Analiza spectrală a semnalului fotopletismografic înregistrat, nu a adus însă argumente de relaţie semnificativ statistică între tahicardia de repaus şi afectarea vreunei componente neurovegetative ($p=0,871$ pentru componenta spectrală parasimpatică patologică şi de $p=0,698$ pentru cea simpatică), de aceea cred că ar fi mai bine de ponderat importanţa acesteia în logistica diagnostică a NAC, la fel ca şi pentru celelalte teste reflexe cardiovasculare. Tahicardia permanentă (fixă), demonstrată (fără variaţii nictemerale sau la efort), rămâne desigur cu această putere diagnostică pentru denervarea cardiacă.

Diagnosticul curent al neuropatiei autonome cardiace s-a bazat pe testele cardiovasculare cele mai utilizate, mai bine standardizate şi mai cunoscute în mecanismul lor fiziologic, respectiv : respiraţia profundă, manevra Valsava şi ridicarea din clino în ortostatism. În interpretarea datelor obţinute prin aceste teste, factorii de eroare pot fi determinaţi de : măsurarea răspunsului efector final la un stimul, al unui întreg arc reflex (depinzând de integritatea tuturor părţilor componente ale acestuia), de influenţa exercitată de actul respirator, de vârstă, de afecţiunile cardiovasculare coexistente (HTA, ischemia miocardică etc.), de medicaţia administrată (betablocanţi, diuretice, antagonişti de calciu, inhibitori de enzimă de conversie, tonice cardiace, nitraţi, insulină, antidepresante, benzodiazepine etc), de obezitate, de activitatea fizică, de consumul acut sau cronic de cafea, alcool, fumat ; de hiper sau hipoglicemii etc..

Explorarea non-invazivă a sistemului nervos autonom (SNA), este importantă nu numai pentru cercetatori dar şi pentru medici, deoarece disfuncţia SNA este o complicaţie precoce a diabetului indicând un risc crescut de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară. Clinic, o inimă atinsă de neuropatie autonomă (NA), se comportă ca o inimă transplantată.

Disfuncţia autonomă a fost afirmată când cel puţin 2 teste reflexe cardiovasculare au fost anormale.

NAC a fost diagnosticată la 21% din pacienţii testaţi.

Scorul total de severitate a NAC (Scorul Ewing), reprezintând suma scorurilor individuale obţinute la testele reflexe cardiovasculare (Ewing, 1994 : rezultatele normale, borderline sau anormale corespunzând scorurilor 0, 1, 2), a fost (fig. 5) : NAC uşoară (scor cuprins între 2- 3) : 16% ; NAC moderată (scor cuprins între 4-6) : 4% ; NAC severă (scor cuprins între 7-10) : 1%.

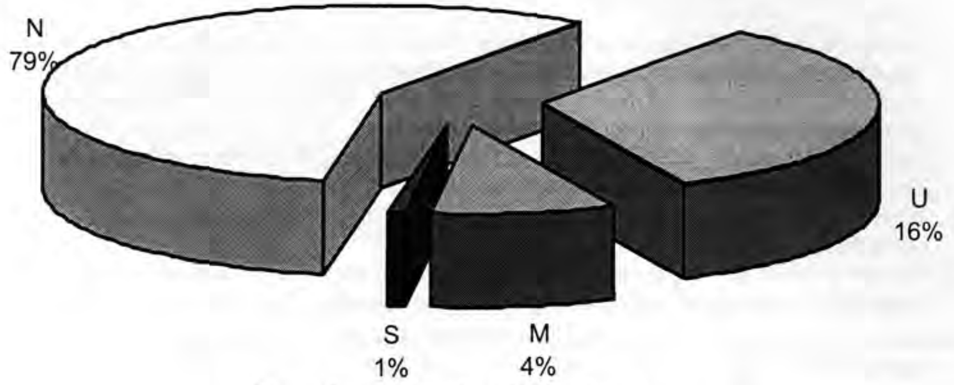


Fig. 5. Lotul de studiu / NAC - Severitate

CONCLUZII

Analiza în domeniul timp a ? FC din cadrul testelor reflexe cardiovasculare din bateria Ewing a permis depistarea NAC la 21% din subiecţii testaţi, predominând la pacienţii cu DZ tip II ;

Din punct de vedere a sensibilităţii, specificităţii, valorii predictive, reproductibilităţii, cel mai precoce test afectat rămâne testul respiraţiei profunde controlate, celelalte teste servind practic la evaluarea severităţii NAC ;

Testul hand grip prezintă o limitare în utilizare, datorită forţei musculare frecvent scăzute la diabetici nu se realizează condiţiile fiziopatologice de creştere reflexă a TAD, generând erori de interpretare ;

Δ FC din timpul testului handgrip trebuie inclusă în bateria diagnostică a NAC, pentru aceasta fiind necesară însă o etalonare prealabilă, similară cu a celorlalte teste, în vederea încadrării acesteia în entităţile : normal, limită, anormal ;

Testul handgrip permite şi o evaluare dinamică, în cursul evoluţiei diabetului, a forţei musculare, parametru ce poate fi inclus printre ceilalţi parametrii de control ai eficienţei terapeutice ;

Hipotensiunea ortostatică (hta-o), considerată cel mai specific test diagnostic pentru NAC, are o sensibilitate mică (sub limita acceptabilă de 60%), testul pozitivându-se tardiv în evoluţia bolii, şi în plus este grevat de rezultate fals pozitive.

BIBLIOGRAFIE

1. Burak W., Grzeszczak W., Diagnosis of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients, *Diabetes Care*, 1999, 22 (8), 1387-1388.
2. Burattini L., Zareba W. et al., Time domain analysis of beat to-beat variability of repolarization morfology in patients with ischemic cardiomyopathy, *J Electrocardiol*, 1999 ; 32 Supppl, 166-172.
3. Combe H., Bauduceau B., Chanudet X. et al., Cardiovascular autonomic neuropathy and blood pressure variability in insulin-dependent-diabetes, *Arch Med Coeur Vaiss*, 1997, 86 (8), 1149-1152.
4. Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M.M. et al., Autonomic neuropathy, in : *Chronic complications of diabetes*, Pickup J.C., Williams G. eds., Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994, 124-136.

5. Ewing D.J., Diabetic autonomic neuropathy and heart, *Diabetes Res Clin Pract*, 1996, 30 Suppl, 31-36.
6. Karamitsos D.T., Didangelos T.P., Athyros V.G., The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years, *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, 42 (1), 55-63.
7. Kurada N., Taniguchi H., Baba S., Yamamota M. et al., Relationship between age and autonomic neuropathy in diabetes mellitus, *Diabetes Res Clin Pract*, 1990, 9 (1), 49-53.
8. Omboni S., Parati G., Di Rienzo M. et al., Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders : a critical review, *Clin Auton Res*, 1996, 93, 171-182.
9. Purewal T.S., Watkins P.J., Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy : a review, *Diabetic Med*, 1995, 12 (3), 192-200.
10. Spiers J.P., Silke B., Mc Dermott U. et al., Time and frequence domain assessment of heart rate variability : a theoretical and clinical appreciation, *Clin Auton Res*, 1993, 3 (2), 145-158.

NOUTĂŢI

CONSUMUL DE COFEINĂ, CEAI, FUMATUL ŞI BOALA PARKINSON

Riscul redus de boală Parkinson la fumători a fost observat încă de acum 30 de ani. Studii recente sugerează că şi consumul de cofeină ar putea fi protectiv. În perioada 1992-2000, în Statele Unite, s-a realizat un studiu de tip caz-control, care să cerceteze asocierea dintre consumul de cafea, alcool, fumat şi boala Parkinson. Studiul a fost efectuat pe $n=210$ cazuri (bolnavi) şi $n=347$ martori (sănătoşi). S-a constatat că fumatul a fost asociat cu un risc scăzut de boală Parkinson (odd ratio OR=0,5 ; interval de încredere 95%= 0,4 ; 0,8). O corelaţie mai puternică a fost găsită pentru fumătorii activi (OR=0,3 ; interval de încredere 95%= 0,1 ; 0,7) decât printre foştii fumători (OR=0,6 ; interval de încredere 95%= 0,4 ; 0,9) şi s-a observat o relaţie invers proporţională între apariţia bolii şi numărul de pachete-an consumate ($p<0{,}001$). Nu a fost găsită *nici o asociere între consumul de cafea sau de cofeină totală* şi de alcool. Totuşi, a fost observat un risc redus de boală Parkinson la consumatorii de ?2 ceşti/zi de ceai (OR=0,4 ; interval de încredere 95%= 0,2 ; 0,9) şi mai mult de 2 cutii/zi de coca-cola (Checkoway H. et al., Parkinson's Disease Risks Associated with Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Caffeine Intake, *Am J Epidemiol*, 2002, 155, 8, 732-738).

Alina-Mihaela Manole

INSTILAREA DE APĂ LA INCEPUTUL COLONOSCOPIEI REDUCE DISCOMFORTUL PACIENŢILOR

Colonoscopia fără sedare se poate asocia cu discomfort abdominal. Un recent articol prezintă un studiu care a inclus 259 pacienţi la care colonoscopia a fost realizată de către 3 medici începători. In mod aleatoriu pacienţii au fost împărţiţi în două loturi. In cazul primului lot s-au instilat între 500-1000 ml. de apă la începutul colonoscopiei (n=130). La pacienţii din lotul al doilea s-a realizat colonoscopie convenţională (n=129). Au fost comparate durata procedurilor şi intensitatea senzaţiilor de discomfort abdominal. Ratele de succes ale colonoscopiilor totale au fost similare pentru cele două loturi (95,4% versus 96,1%). Timpul mediu al procedurilor a fost de 10'5" în cazul instilării de apă, respectiv 16'2" în cazul lotului de control ($p<0.001$). Au existat diferenţe semnificativ statistice şi în ceea ce priveşte apariţia discomfortului abdominal (17,1% versus 33,3%) ($p<0.001$). Rezultatele studiului au arătat că tehnica instilării de apă la începutul colonoscopiei se asociază cu reducerea discomfortului şi a duratei de desfăşurare a procedurii, fără a scade rata detectării afecţiunilor colorectale (Hamamoto N., Nakanishi Y. et al., A new water instillation method for colonoscopy without sedation as performed by endoscopists-in-trening, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, 56, 825-828).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

SCORURILE KNODELL ŞI METAVIR - AVANTAJE, LIMITE

Adriana Stanciu, Alina Floarea-Strat
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Histologie

KNODELL AND METAVIR SCORING SYSTEMS - ADVANTAGES AND LIMITS (Abstract) : The study relies upon the analysis of hepatic biopsies from 36 adults hospitalised in "Infections Disease Clinical Hospital" Iaşi. The clinical diagnosis was chronic hepatitis. The histological exam revealed 33 cases of chronical hepatitis, 1 case of cirrohosis, 2 cases are still open to interpretation. The lesions have been interpreted according to Knodell and Metavir scoring systems. The scores are significantly important in identifying the grades of histological activity and the stages of the fibrosis. The result of these scoring systems allow the classification of the cases into aggessivity-based forms, the estimation of the prognosis and offer indication in therapy. **Key words** : CHRONIC HEPATITIS, INFLAMATION, FIBROSIS

Hepatita cronică este o boală hepatică cu o incidenţă în creştere. În prezent stabilirea diagnosticului şi stadializarea acestei boli pe baza criteriilor clinice şi de laborator sunt insuficiente şi nespecifice. În aceste situaţii, examenul anatomo-patologic a puncţiilor biopsii hepatice rămâne esenţial pentru stabilirea diagnosticului final, pentru aplicarea corectă a protocoalelor de tratament, pentru indicarea cu exactitate a stadiului evolutiv şi a prognosticului.

Pentru ca examinarea anatomo-patologică în hepatita cronică să fie cât mai obiectivă se folosesc scoruri de evaluare a modificărilor histologice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul luat în acest studiu a fost constituit din 36 de puncţii biopsii hepatice, care au fost efectuate la pacienţii internaţi cu diagnosticul de hepatită cronică la Spitalul de Boli Infecţioase Iaşi, în perioada 1 ianuarie 2000 - 31 mai 2002. Pacienţii au fost 19 de sex masculin (52,78%) şi 17 de sex feminin (47,22%), cu vârste cuprinse între 28 - 63 de ani.

Puncţiile biopsii hepatice au fost realizate prin metoda percutană, cu ajutorul trusei speciale tip Mengheni.

În laboratorul de Anatomie patologică fragmentele biopsiate au fost prelucrate prin tehnica includerii la parafină şi ulterior au fost colorate prin trei metode : coloraţia cu H.E., coloraţia tricromică Szekely şi prin impregneţie cu săruri de argint. Examinarea lamelor s-a făcut cu ajutorul microscopului I.O.R.- MC 1, iar în interpretarea leziunilor s-au folosit scorurile Knodell şi Metavir.

Scorul Knodell

Prin calcularea acestui scor se apreciază, în cadrul hepatitelor cronice, două elemente :

- gradul hepatitei ;
- stadiul hepatitei

Gradul hepatitei se stabileşte prin suma scorurilor acordate în urma aprecierii următoarelor elemente :

- necroza periportală (+/- necroza în punţi) care se notează cu valori între 0-10 ;
- degenerescenţa hepatocelulară şi necroza lobulară, apreciate cu valori între 0-4 ;

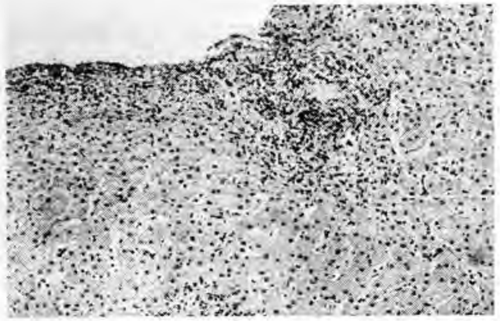


Fig. 1. Hepatită cronică severă; infiltrat inflamator în spaţiul porto-biliar, perilobular, intralobular, H.E. (x 10)

- inflamaţia portală, notată între 0-4.

Stadiul hepatitei este indicat de gradul fibrozei, care poate varia între "absentă" şi "ciroză", respectiv între 0-4 (3).

Scorul Metavir

Prin acest scor se apreciază, în cadrul hepatitelor cronice, două elemente:

- activitatea histologică (care se notează cu A)
- fibroza (care se notează cu F), gradul ambelelor modificări fiind exprimat cu ajutorul cifrelor.

În aprecierea activităţii histologice se iau în calcul patru elemente:

- necroza lobulară focară (apreciată cu valori între 0-4);
- inflamaţia portală (notată între 0-3);
- necroza parceleră periportală (piecemeal necrosis), notată între 0-3;
- necroza în punţi (bridging necrosis) care poate avea valorile 0 sau 1.

Fibroza este apreciată cu cifre cuprinse între 0-4 (absentă-ciroză) (5).

REZULTATE

Interpretarea preparatelor microscopice s-a realizat pentru fiecare caz în parte şi pentru fiecare tip de coloraţie.

Într-o primă etapă pentru fiecare situaţie s-a urmărit:

- identificarea spaţiilor porto-biliare şi numărul acestora (situaţiile în care au existat pe secţiune mai puţin de 3 spaţii porto-biliare au fost considerate necorespunzătoare pentru interpretarea anatomo-patologică);
- identificarea venulelor terminale;
- dacă există sau nu păstrată structura lobulară hepatică;
- calitatea fixării şi colorării.

În urma acestei prime examinări, din cele 36 de cazuri, 2 cazuri (5,55%) nu au îndeplinit condiţiile minime necesare stabilirii unui diagnostic anatomo-patologic, datorită faptului că ţesutul biopsiat a fost insuficient din punct de vedere cantitativ.

Ulterior, la cele 34 de cazuri rămase, s-a apreciat:

- prezenţa infiltratului inflamator din spaţiul porto-biliar, ca şi gradul extensiei acestuia la nivelul lobulului hepatic;
- prezenţa degenerescenţei hepatocelulare;
- prezenţi necrozelor izolate/parcelare periportale/în punte;
- prezenţa şi gradul de extensie a fibrozei;
- identificarea altor leziuni hepatice.

Cuantificarea leziunilor pentru fiecare caz în parte a fost făcută cu ajutorul scorurilor Knodell şi Metavir şi s-au apreciat astfel gradul de activitate al hepatitei cronice cât şi indicele de fibroză. Evaluându-se cazurile după aceste criterii s-a constatat că: 10 cazuri au fost de hepatită cronică uşoară (27,77%), 10 cazuri de hepatită cronică moderată (27,77%), 13 cazuri de hepatită cronică severă (36,11%) (fig. 1) şi un caz de ciroză hepatică (2,77%).

DISCUŢII

Prima condiţie în stabilirea unui diagnostic în cazul puncţiilor biopsii hepatice, o constituie calitatea ţesutului biopsiat. În acest sens s-au stabilit câteva condiţii minime care sunt reprezentate de:

- dimensiune - cca. 2-2,5 cm lungime şi 0,5 mm lăţime;

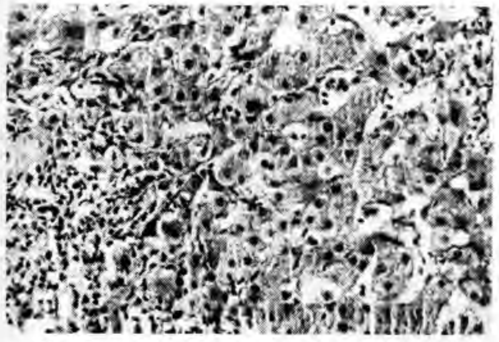


Fig. 2. Hepatită cronică moderată; extensia infiltratului inflamator intralobular; tricrom (x 40)

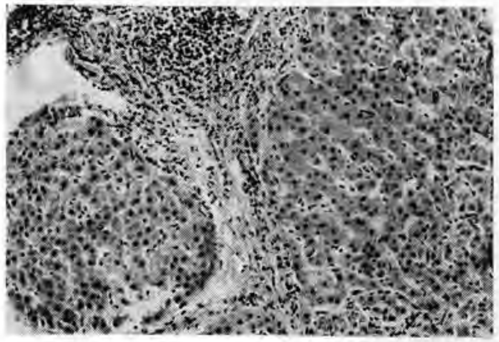


Fig. 3. Ciroză hepatică; H.E. (x 20)

- să cuprindă minim 3 spaţii porto-biliare (cu cât mai multe cu atât diagnosticul este mai precis);
- fragmentele să fie corect prelucrate (fixate, secţionate şi colorate prin minim două metode - HE şi coloraţia tricromică, aceasta din urmă permiţând evidenţierea cu uşurinţă a fibrozei) (4).

Îndeplinirea acestor condiţii concură la corectitudinea diagnosticului anatomo-patologic.

Folosirea scorurilor de evaluare a leziunilor îşi dovedesc, o dată în plus, eficienţa în cazul în care inflamaţia este foarte puternică, fiind în discordanţă cu leziunile de necroză (fig. 2). Însă, luând în calcul şi ceilalţi parametrii, alţii decât inflamaţia, scorurile oferă o imagine clară, de ansamblu a leziunilor din hepatita cronică (6).

În ciroză, fibroza este modificarea de bază, ea fiind prima care, datorită extensiei importante, orientează diagnosticul. Leziunile de fibroză sunt în concordanţă cu celelalte modificări apreciate de aceste scoruri (fig. 3).

Totuşi, atât scorul Knodell cât şi scorul Metavir nu cuprind în algoritmul lor de calcul şi alte modificări care se pot observa pe preparatele microscopice în cazul hepatitelor cronice ca: steatoza micro- şi macroveziculară şi prezenţa unui infiltrat inflamator sub formă de nodul limfoid. Aceste leziuni le-am remarcat la 2 cazuri din cale 36 luate în studiu. Observarea acestor aspecte de către medicul anatomo-patolog sunt importante deoarece ele pot orienta examenele de laborator complementare, în vederea stabilirii etiologiei hepatitei cronice. Aceste modificări sunt des întâlnite în cazul hepatitelor cronice cu HCV, dar trebuie menţionat că examinarea anatomopatologică poate doar sugera etiologia hepatitelor cronice. Ca urmare, pentru stabilirea etiologiei sunt necesare examene complementare ca: metode serologice, imunohistochimice, histochimice (1, 2).

Un alt aspect care trebuie menţionat este faptul că, datorită lipsei unor grile sau a altor sisteme obiective de apreciere a leziunilor din cadrul hepatitelor cronice, pot exista mici diferenţe (sub influenţa factorilor subiectivi) în aprecierea intensităţii modificărilor şi deci în valorile finale ale scorurilor. În mod cert însă, toate scorurile propuse până în prezent (Knodell, Metavir, Ludwing, etc.) au ca scop principal aprecierea cât mai exactă a leziunilor hepatice în cazul hepatitelor cronice.

CONCLUZII

Scorurile Knodell şi Metavir joacă rolul unor "factori obiectivi" care s-au impus în practica medicală, asigurându-se în acest mod un limbaj comun şi o interpretare unitară a leziunilor din hepatitele cronice. Alegerea unui anumit tip de sor depinde de experienţa fiecărui medic specialist/laborator şi cel mai adesea se folosesc 2 sisteme de apreciere pentru fiecare caz în parte.

Datele obţinute prin interpretarea puncţiei biopsie hepatice cu ajutorul acestor scoruri sunt utile clinicianului pentru stabilirea formei clinice, a unei conduite terapeutice corecte şi evaluării prognosticului.

BIBLIOGRAFIE

1. Cotran R.S., Kumar V., Collins T., *Pathologic Basis of Disease*, 6th ed., Ed. W.B. Saunders Company, 1999, 852-873.
2. Ishak K.G., Chronic hepatits : morphology and nomenclature, *Mod Pathol*, 1994, 7, 690-712.
3. Knodell K.G., Ishak K.G., Black W.C. et al., Formulation and application of a numerical scoring for assessing histological activity in chronic active hepatitis, *Hepatol*,1981, 1, 431-435.
4. Raica M., Hereţiu D., Mederle O., *Interpretarea biopsiilor hepatice*, Ed. Mitron, Timişoara, 1997.
5. Tudose N., Diagnosticul morfologic al hepatitelor cronice. Gradare şi stadializare, *Romanian J Path*, 2, 42-48.
6. Winkelman E., Chronic hepatitis, *Clinical Gastroenterol*, 1987, 2, 1156-1160.

NOUTĂŢI

HTA NOCTURNĂ - PREDICŢIE PENTRU NEFROPATIE ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1

Pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi microalbuminurie au adesea valori crescute ale tensiunii arteriale în perioada de veghe, dar nu se cunoaşte dacă aceasta creştere tensională apare concomitent cu microalbuminuria sau o precede. Au fost monitorizaţi 75 adolescenţi şi tineri, cu diabet zaharat tip 1, care avuseseră mai mult de 5 ani valori normale ale tensiunii arteriale şi excreţie urinară normală de albumină. Pentru aprecierea tensiunii arteriale a s-a folosit ABP (ambulatory blood-pressure monitoring), evaluată iniţial şi apoi după 2 ani, toţi subiecţii având, la intrarea în studiu, albuminurie normală. Ulterior, subiecţii au fost evaluaţi şi pentru microalbuminurie. Microalbuminuria a apărut la 14 pacienţi, în timp ce restul de 61 au continuat să aibă excreţie normală de albumină. Media (±SD) tensiunii arteriale sistolice în timpul somnului creşte semnificativ la subiecţii care au dezvoltat microalbuminurie (de la 109 ±11,3 la 114,9 ±11,7mmHg ; P=0,01), dar nu şi la subiecţii cu excreţie normală de albumină (de la 106,4±8,8 la 106,4 ±11,7 mmHg). Riscul progresiei spre microalbuminurie a fost examinat relaţie cu raportul dintre tensiunea sistolică din timpul somnului şi cea din timpul perioadei de veghe. Un raport de 0,9 sau mai mic, folosit pentru a defini o scădere normală a tensiunii arteriale în timpul nopţii, a avut o valoare predictivă negativă în 91% din cazuri, pentru dezvoltarea microalbuminuriei. Mai mult, riscul de microalbuminurie a fost cu 70 % mai mic la pacienţii cu raport de 0,9 sau mai mic, faţă de pacienţii cu raport peste 0,9 (P=0,01). În concluzie, la persoanele cu diabet zaharat tip 1, o creştere a tensiunii arteriale sistolice în timpul somnului, precede dezvoltarea microalbuminuriei. La subiecţii la care tensiunea arterială în timpul somnului înregistrează o scădere normală, riscul de a dezvolta microalbuminurie apare mult mai mic. (Lurbe E., Redon J., Kesani A. et al., Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes, *NEMJ*, 2002, 347, 11, 797).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

ANALIZA MORFOMETRICĂ A SISTEMULUI ARTEREI CEREBRALE MIJLOCII LA FĂTUL DE 13-15 SĂPTĂMÂNI

Georgeta Nataşa Macovei[1], H. Varlam[2], D Şt Antohe[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Infromatică Medicală
2 Disciplina de Anatomie I

MORPHOMETRICAL ANALYZE OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY SYSTEM AT THE 13-15 WEEKS FETUSES (Abstract). Telencephalization process is accompanied by the appearance and progressive complication of the middle cerebral artery system. The aim of our study is to analyze the morphometrical parameters of the middle cerebral artery branches in the beginning of the edification of its system. We used 162 cerebral hemispheres from 88 fetuses aged of 13-15 weeks. Middle cerebral artery system was injected with a gelatin-China ink mixture and images recorded by means of a Zeiss surgical microscope. Parameters evaluation (length, proximal and distal diameters, external surface, volume, angles of bifurcation) was realized with KS-300 program. At this early age middle cerebral artery system has only 4-5 generations of branches usually resulting from acute angle bifurcations. **Key words** : MIDDLE CEREBRAL ARTERY, MORPHOMETRY, FETUS

Ontogeneza emisferei cerebrale este însoţită de apariţia şi complicarea progresivă a sistemului arterei cerebrale mijlocii (3). În cadrul acestuia au loc procese intense de colateralizare prin bifurcări dicotomice succesive care duc la formarea unui arbore arterial de tip *pedigree* (2).

Studiul nostru îşi propune evaluarea unor parametri morfometrici caracteristici pentru generaţiile de ramuri ale arterei cerebrale mijlocii la începutul perioadei de edificare a sistemului acesteia.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am utilizat în studiul nostru feţi cu vârsta cuprinsă între 13-15 săptămâni, aceasta fiind perioada în care începe edificarea sistemului arterei cerebrale mijlocii (5). De la cei 88 feţi pe care i-am avut la dispoziţie au rezultat 162 emisfere cerebrale ale căror vase au putut fi injectate şi studiate. Sistemul arterei cerebrale mijlocii a fost injectat, pe mai multe căi, cu un amestec gelatină-tuş de China. Imaginile au fost preluate cu ajutorul microscopului operator Zeiss şi înregistrate pe linia video Sony. Aprecierea morfometrică s-a efectuat folosind macroul elaborat de noi în cadrul programului KS-300, care poate realiza măsurători automate aplicabile numai la segmentele arteriale rectilinii. Noi am folosit măsurarea interactivă care permite operatorului să urmărească cu vectorul sau cu linia axul traseului arterial. iar datele obţinute au fost exprimate grafic şi prelucrate statistic (1,4). Parametrii morfometrici aleşi pot fi grupaţi în parametri liniari, de suprafaţă şi de volum. Lungimea segmentelor arteriale se determină între două bifurcări succesive. Diametrele proximal şi distal se măsoară la extremităţile vectorului de lungime şi perpendicular pe acesta.

TABELUL I

Valorile medii ale parametrilor măsuraţi pe generaţii de ramuri

	G0	G1	G2	G3	G4	G5
Lungime (mm)	2.22631	5.21476	2.07919	5.92221	6.02502	4.07509
Diametru proximal (mm)	0.42968	0.27617	0.17044	0.16271	0.15579	0.15017
Diametru distal (mm)	0.39366	0.21805	0.13238	0.10437	0.11598	0.08457
Suprafată (mm^2)	2.88007	4.06253	1.01308	2.55360	2.61052	1.53126
Volum (mm^3)	0.29671	0.25578	0.03989	0.10012	0.09434	0.04853

TABELUL II

Descrierea statistică a seriei de valori corespunzătoare parametrului LUNGIME, evaluat pe generaţii de ramuri

Gene ratia	*Număr segmente*	*Media*	*Intervalul de încredere al mediei* -95%	+95. %	*Mediana*	*Valoarea minimă*	*Valoarea maximă*	*Dev. std.*	*Skewness*	*Kurtosis*
G0	162	2.22631	2.21549	2.23713	2.22432	2.1082	2.34296	0.06973	0.01248	-1.2774
G1	324	5.214763	5.179054	5.250471	5.215086	3.6553	6.7738	0.326716	-0.18037	2.890807
G2	648	2.07919	2.03251	2.12588	2.08724	0.6289	4.7199	0.6052	0.13347	-0.5392
G3	1296	5.92221	5.88862	5.95581	5.92778	2.1273	9.5839	0.61656	-0.0749	1.39471
G4	972	6.02502	5.98428	6.06576	6.02218	3.1013	14.0236	0.64727	1.80829	22.8886
G5	648	4.075091	4.034074	4.116109	4.050769	3.2007	5.5803	0.531736	0.158618	-1.09297

TABELUL III

Descrierea statistică a seriei de valori corespunzătoare parametrului DIAMETRU PROXIMAL, evaluat pe generaţii de ramuri

Gene ratia	*Număr segmente*	*Media*	*Intervalul de încredere al mediei* -95%	+95. %	*Mediana*	*Valoarea minimă*	*Valoarea maximă*	*Dev. std.*	*Skewness*	*Kurtosis*
G0	162	0.42969	0.42943	0.42994	0.42957	0.4269	0.43234	0.00165	0.00209	-1.22238
G1	324	0.27617	0.2731	0.27924	0.27593	0.2236	0.3283	0.0281	-0.03355	-0.99617
G2	648	0.17044	0.16913	0.17176	0.17524	0.1374	0.1944	0.01706	-0.4275	-1.12818
G3	1296	0.16271	0.15937	0.16605	0.15582	0.0667	0.2749	0.06126	0.18516	-1.19625
G4	972	0.15579	0.15392	0.15767	0.16067	0.1	0.2028	0.02977	-0.24414	-1.15703
G5	648	0.1501715	0.1482009	0.152142	0.1557815	0.1	0.1886	0.025546	-0.33160	-1.118662

TABELUL IV

Descrierea statistică a seriei de valori corespunzătoare parametrului DIAMETRU DISTAL, evaluat pe generaţii de ramuri

Gene ratia	*Număr segmente*	*Media*	*Intervalul de încredere al mediei* -95%	+95. %	*Mediana*	*Valoarea minimă*	*Valoarea maximă*	*Dev. std.*	*Skewness*	*Kurtosis*
G0	162	0.39366	0.39248	0.39485	0.39375	0.38122	0.4069	0.00763	0.0756	-1.27968
G1	324	0.21805	0.2151	0.22101	0.21747	0.1667	0.2687	0.02707	-0.04084	-0.89979
G2	648	0.13239	0.13103	0.13375	0.12876	0.1054	0.1667	0.01762	0.29234	-1.16832
G3	1296	0.10438	0.10219	0.10656	0.10631	0.0333	0.17	0.04008	-0.12788	-1.1963
G4	972	0.11598	0.11415	0.11782	0.11484	0.0667	0.1667	0.02911	0.06009	-1.20103
G5	648	0.0845796	0.082936	0.0862232	0.0848265	0.0471	0.1202	0.0213069	-0.05089	-1.181608

Suprafaţa exterioară de înfăşurare şi volumul sunt parametri ale căror valori rezultă prin calcul matematic pe baza formulelor introduse în macrou, care utilizează determinările precedente. Măsurarea unghiurilor de bifurcare s-a realizat cu un alt macrou al programului KS-300. Spre deosebire de parametrii anteriori, care necesită o calibrare prealabilă fiecărei măsurători, pentru determinarea unghiurilor este suficientă stabilirea vârfului situat la intersecţia celor două segmente arteriale. În continurae, se trasează latura antiorară (dreaptă) a unghiului şi apoi cea stângă, rezultatele fiind automat inserate în baza de date.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pe suprafaţa superolaterală a celor 162 emisfere cerebrale au fost analizate 4050 segmente arteriale, repartizate pe 5 generaţii. Specimenele din acest lot de studiu se caracterizează prin dimensiunile mici ale tuturor parametrilor de lungime, suprafaţă şi volum (tab. I).

Lungimea segmentelor arteriale

Lungimea arterei cerebrale mijlocii (G0) este de aprox. 2 mm, fiind cu puţin mai mare decât lungimea ramurilor din generaţia a doua care constituie originea fiecăruia din cele 4 subsisteme arteriale ale lotului 1. În interiorul fiecărui subsistem, lungimile maxime se întâlnesc în generaţiile 3 şi 4 (aprox 6 m) şi scad către 4 mm în generaţia 5 (tab. II, fig. 2).

Diametrele proximal şi distal

Diametrele proximal şi distal sunt constant intercorelate, menţinând între ele o diferenţă de aprox. 50 microni. De-a lungul subsistemului, diametrele scad de la 0,4 mm, în ramurile bazale până la 0,15 mm în ramurile periferice (tab. III, IV, fig. 1).

Suprafaţa exterioară de înfăşurare

Suprafeţele exterioare ale segmentelor arteriale sunt concordante cu lungimile în generaţiile 0 şi 2, care sunt origini de sistem şi, respectiv, de subsisteme, şi au valori discordante, sensibil mai mici în generaţiile 3, 4, 5, ceea ce sugerează calibrul redus al ramurilor periferice din subsistem (tab. V, fig. 2).

Volumul

Volumele segmentelor arteriale măsurate prezintă variaţii concordante cu elementele de calcul reprezentate de parametrii anteriori. Corespunzător diametrelor maxime, înregistrate la nivelul arterei cerebrale mijlocii, vom găsi un volum maxim (0,3 mm^3) în generaţia 0. De-a lungul subsistemului, volumul scade brutal la 0,07-0,08 mm^3, ceea ce sugerează repartiţia oarecum egală a sângelui în cele 4 subsisteme (tab. VI, fig. 3).

Unghiurile de bifurcaţie

Unghiurile bifurcaţiilor arteriale sunt caracteristice perioadei de vârstă fetală

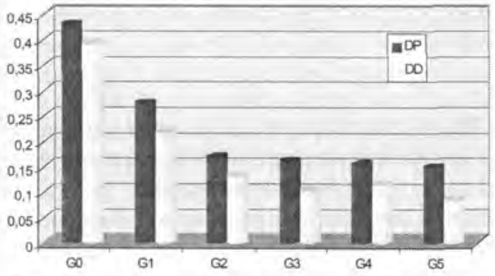


Fig. 1. Distribuţia pe generaţii a valorilor medii ale diametrelor (proximal - DP şi distal - DD) segmentelor arteriale măsurate

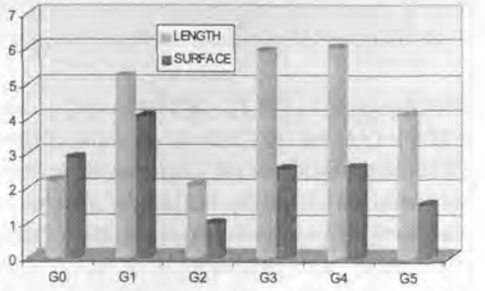


Fig. 2. Distribuţia pe generaţii a valorilor medii ale lungimii şi suprafeţei exterioare ale segmentelor arteriale măsurate

TABELUL V

Descrierea statistică a seriei de valori corespunzătoare parametrului SUPRAFAŢĂ EXTERIOARĂ, evaluat pe generaţii de ramuri

Generatia	*Număr segmente*	*Media*	*Intervalul de încredere al mediei -95%*	*+95.%*	*Mediana*	*Valoarea minimă*	*Valoarea maximă*	*Dev. std.*	*Skewness*	*Kurtosis*
G0	162	2.88008	2.86206	2.89809	2.85896	2.6987	3.06466	0.11612	0.04923	-1.51004
G1	324	4.06253	3.99768	4.12739	4.06102	2.93626	5.2336	0.5934	0.06983	-1.36326
G2	648	1.01308	0.98402	1.04215	0.99393	0.2962	2.3975	0.3768	0.17116	-1.07255
G3	1296	2.5536	2.49394	2.61326	2.4193	0.8115	5.0412	1.09479	0.12595	-1.55395
G4	972	2.61053	2.56432	2.65674	2.53588	1.1366	4.579	0.73416	0.02972	-1.57744
G5	648	1.5312665	1.496394	1.5661391	1.478425	0.797489	2.7063	0.4520747	0.0805535	- 1.549833

TABELUL VI

Descrierea statistică a seriei de valori corespunzătoare parametrului VOLUM, evaluat pe generaţii de ramuri

Generatia	*Număr segmente*	*Media*	*Intervalul de încredere al mediei -95%*	*+95.%*	*Mediana*	*Valoarea minimă*	*Valoarea maximă*	*Dev. std.*	*Skewness*	*Kurtosis*
G0	162	0.29672	0.29443	0.29901	0.29368	0.27396	0.32116	0.01479	0.06524	-1.58656
G1	324	0.25579	0.24905	0.26253	0.24908	0.1468	0.38706	0.06165	0.14591	-1.4062
G2	648	1.01308	0.98402	1.04215	0.99393	0.2962	2.3975	0.3768	0.17116	-1.07255
G3	1296	0.0399	0.0385	0.04129	0.03784	0.0114	0.1084	0.01809	0.20758	-1.23299
G4	972	0.09435	0.09167	0.09703	0.0868	0.024	0.17855	0.04253	0.11546	-1.56397
G5	648	0.0485397	0.046869	0.0502104	0.047585	0.016152	0.1062	0.0216585	0.1145173	- 1.532251

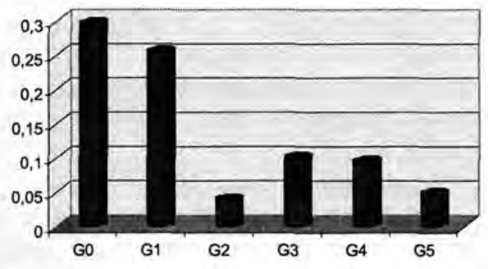


Fig. 3. Distribuţia pe generaţii a valorilor medii ale volumului segmentelor arteriale măsurate

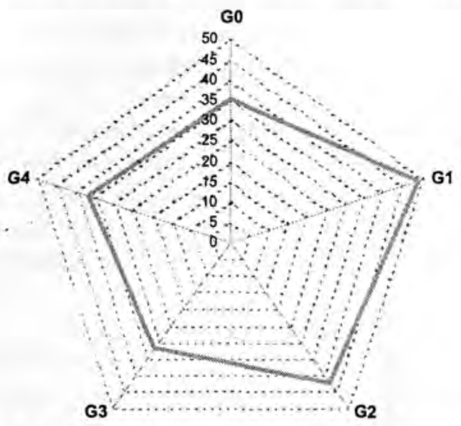


Fig. 4. Distribuţia pe generaţii a valorilor medii corespunzătoare unghiurilor de bifurcaţie între segmentele arteriale

aleasă (fig. 4). Ele nu depăşesc 49° şi sectoarele cerebrale delimitate sunt aparent avasculare. Deşi aceste unghiuri au valorile cele mai mici din tot studiul nostru, se păstrează disociaţia funcţională între ramurile scurte ale generaţiilor 1 şi 2, care descriu unghiuri mai mari (49°, respectiv 42°) şi ramurile lungi, periferice, cu unghiuri foarte ascuţite de aproximativ 31°.

CONCLUZII

Sistemul arterei cerebrale mijlocii la specimenele cuprinse între 13-15 săptămâni formează o reţea arterială ale cărei segmente au o lungime totală de 25,54258 mm şi un volum total de 0,83577 mm^3 care ar putea fi parametri funcţionali de regăsit în tehnici viitoare de explorare neinvazive.

BIBLIOGRAFIE

1. Lancaster H.O., *Quantitative Methods in Biological and Medical Sciences*, Ed. Springer Verlag, New York, 1994.
2. Macovei G.N., Antohe D.Şt., *Morfometrie 'n imagistica medicală. Baze matematice*. Ed. Geometry Balkan Press, Bucureşti, 1998.
3. Mardia K.V., Kent J.T., Bibby J.M., *Multivariate Analysis*, Ed. Academic Press, London, 1997.
4. Sokal R.C., James R.F., *Biometry*, Ed. W.H. Freman, New York, 1998.
5. Varlam H., *Consideraţii privind edificarea sistemului arterei cerebrale mijlocii 'n perioada pregirală a morfogenezei emisferelor cerebrale*, Teză de doctorat, U.M.F. Iaşi, 2001.
6. Varlam H., Antohe D.Şt., Macovei G.N., Evoluţia prenatală a sistemului arterei cerebrale laterale, *Acta Anatomica*, 1994, 1, 1, 119-120.
7. Varlam H., Macovei G.N., Antohe D.Şt., Evaluation morphométrique de la fosse latérale pendant la période prégyrale, *Morphologie (Bulletin de l'Association des Morphologists)*, 2002, 86, 274, 27-31.

NOUTĂŢI

PARTICULARITĂŢI LEGATE DE SEX ALE EVOLUŢIEI FISTULEI ARTERIO-VENOASE ÎN HEMODIALIZĂ

Prevalenţa utilizării fistulei arterio-venoase, pentru hemodializă cronică, este mai mică la pacienţii de sex feminin decât la cei de sex masculin. Această diferenţă s-ar putea datora, în parte, diametrului mai mic al vaselor la femei. Totuşi, chiar dacă preoperator se practică, de rutină, efectuarea unei „hărţi" a vaselor cu calibrul cel mai indicat pentru fistulă, maturarea acesteia este mai puţin adecvată în cazul femeilor decât al bărbaţilor. Pentru a identifica cauza reală a acestei discrepanţe pe sexe, autorii au analizat evoluţia a 230 fistule a-v efectuate după trasarea preoperatorie a hărţii vaselor. Au fost evaluate diametrul vaselor, intervenţia radiologică şi chirurgicală şi funcţionarea adecvată a fistulei pentru dializă. S-a remarcat ca funcţionarea adecvată a fistulei a fost mai slabă în cazul femeilor decât al bărbaţilor (31% faţă de 51 %, P = 0,001). Funcţionarea inferioară a fistulei la femei s-a remarcat atât pentru cele plasate la nivelul antebraţului (18% faţă de 43%, P= 0,02) cât şi la nivelul braţului (39% faţă de 60% , P= 0,04).diferenţa de calibru a vaselor nu explică satisfăcător aceasta slabă funcţionare a fistulei a-v la femei faţă de bărbaţi. Printre fistulele ca nu s-au pierdut din cauza tehnicii inadecvate sau trombozei precoce, 31% au suportat una sau mai multe intervenţii chirurgicale (procedura de salvare) datorită insuficienţei de maturare. Aceste intervenţii au constat în angioplastii, ligatura colateralelor, superficializare şi revizuirea chirurgicală a anastomozei. Procedura de salvare afost mai frecvent practicată la femei decât la bărbaţi (42% faţă de 23%, P= 0,04). Frecvenţa de maturare a unei fistule după o intervenţie a fost similară la ambele sexe (50 faţă de 3/%, P=0,40). Procedurile de salvare au crescut funcţionarea adecvată a fistulei a-v într-o proporţie mai mare la femei decât la bărbaţi (creştere relativă de 68%, respectiv 15 %). În concluzie, aceste date relevă faptul că fistula a-v este mai puţin adecvată pentru a fi folosită la hemodializă în cazul femeilor decât a bărbaţilor, în ciuda efectuării de rutină , preoperator, a unei harţi vasculare şi a intervenţiilor frecvente în încercarea de a salva o fistulă imatură (Miller C.D., Robbin M.L., Allon M., Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients, *Kidney Int*, 2003, 63 (1), 346-352).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

TRAUMATISMUL OCULAR PEDIATRIC
STUDIU RETROSPECTIV 1997-1999

Camelia Bogdănici
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Oftalmologie

PEDIATRIC OCULAR TRAUMA (Abstract) : The aim of this study is to identify the major mechanisms and the aetiology of ocular trauma in children population. It is a retrospective study of 138 children treated for ocular injuries in Clinica I Oftalmologie, between 1 January 1997 and 31 December 1999. The mean age of study was 9,9 years for girls and for boys 10,7 years. Boys were more frequently involved as girls (ratio 3,6/1). Injuries were in 25% to have occurred at home and in 46% with their own toys. In conclusions, ocular trauma occurs most frequently in the home setting, after sharp tools. It is necessary to treat trauma early and complete for prevention amblyopia. **Key words** : OCULAR TRAUMA, AMBLYOPIA, SHARP TOYS

Traumatismul ocular reprezintă o cauză importantă de morbiditate ce determină frecvent pierderea unilaterală a vederii la copil. Plăgile oculare penetrante reprezintă circa 20 - 30% din traumatismele oculare şi pot apare în urma unor banale accidente de joacă (1,7,13,18). Abordarea unui traumatism ocular, în special la copii mici, este dificilă. În primul rând este dificilă evaluarea traumatismului, adesea crescută considerabil de slaba cooperare dintre medic şi copil. Datorită opoziţiei pentru o examinare minuţioasă există riscul de amplificare a leziunii penetrante sau a contuziilor. O altă problemă este legată de îngrijirea copilului cu traumatism ocular care poate determina pierderea vederii fie prin afectarea directă a structurilor oculare, fie datorită dezvoltării ambliopiei (4,5,19,27). Lucrarea de faţă analizează principalele cauze care produc traumatismul ocular pediatric şi rezultatele funcţionale terapeutice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea reprezintă un studiu retropectiv efectuat pe o perioadă de 3 ani (1 ianuarie 1997 - 31 decembrie 1999) asupra unui număr de 138 copii, cu vârste cuprinse între 1 şi 16 ani (vârsta medie 9,9 ani la fete şi 10,7 la băieţi), diagnosticaţi şi trataţi în Clinica I Oftalmologie Iaşi pentru traumatism ocular (contuziv sau penetrant).

Au fost excluse din studiu cazurile ce au suferit arsuri oculare sau cazurile care au prezentat corpi străini orbitari.

Parametrii clinici urmăriţi sunt reprezentaţi de : examenul polului anterior (prin biomicroscopie), examenul polului posterior (prin oftalmoscopie directă), tonometrie (cu aplanotonometrul Goldmann), echografie oculară, radiografie de orbită, tomografie computerizată.

REZULTATE

Repartiţia pe sexe evidenţiază o predominenţă a cazurilor diagnosticate la băieţi (78,3%), cu un raport băieţi/fete de 3,6/1, similar cu cel descris în literatură (tab. I).

Frecvenţa cea mai ridicată a traumatismelor oculare a fost la copiii peste vârsta de 6 ani (fig. 1), având valori similare la cele două sexe (76,7% la fetiţe şi 78,6% la băieţi). Se observă doar o uşoară creştere a frecvenţei traumatismelor oculare la băieţii cu vârste între 1-3 ani (20% faţă de 13% la fetiţe).

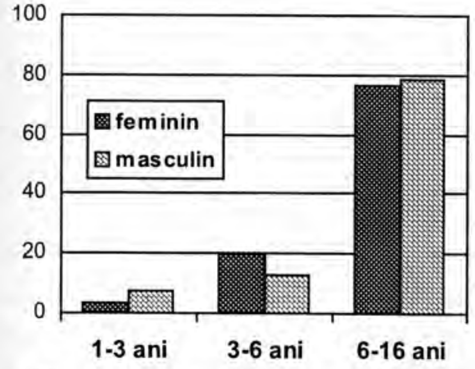


Fig. 1. Repartiţia cazurilor în funcţie de intervalul de vârstă

TABEL I
Repartiţia cazurilor pe sexe

Sex	Cazuri	%
Feminin	30	21,7
Masculin	108	78,3

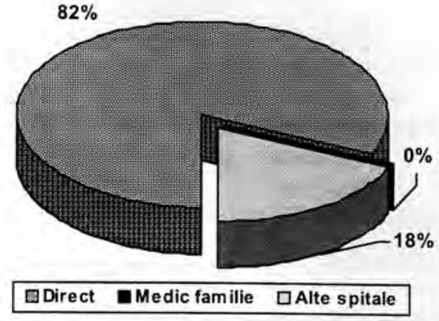


Fig. 2. Prezentarea la medic

În toate cazurile traumatismul ocular a fost unilateral, afectând în proporţie aproximativ egală ochiul stâng (48,5%) şi ochiul drept (51,5%). Majoritatea cazurilor au provenit din mediul rural (61%) faţă de 39% cazuri din mediul urban.

În ceea ce priveşte intervalul dintre accident şi consultul oftalmologic, se remarcă următoarele : până la 4 ore de la accident s-au prezentat doar 14,7% cazuri, între 4 şi 24 ore încă 25,3%. Majoritatea cazurilor au avut un interval mai mare de prezentare la medic, fiind 26,7% cazuri care s-au prezentat după o săptămână (tab. II).

În 76% cazuri s-a apelat la consultul direct la Clinica I Oftalmologie Iaşi. Numai 17% din cazuri au apelat iniţial la medicul de familie. Un număr de 10 pacienţi, ce au necesitat un tratament complex, au provenit din redirecţionarea din alte spitale (fig. 2).

Diagnosticele cele mai frecvente au fost : contuzii oculare forte (30,8%), plăgi corneo-sclerale (27,2%) urmate de diverse afecţiuni cristaliniene (ectopie, cataractă, etc). Alte diagnostice întâlnite sunt ilustrate de tabelul III.

Contuziile oculare forte au fost asociate cu hipema (16,8%), hemoftalmus (9,7%) şi hemoragie vitreana în 4,3%. Plăgile corneo-sclerale au prezentat hernie de membrane în 17,5% din cazuri. Afectarea cristalinului s-a diagnosticat în 20,8% cazuri. Cataracta traumatică a fost cea mai frecventă urmată de luxaţia cristalinului. Se remarcă o frecvenţă mai mare a contuziilor în perioada şcolii, iar în vacanţe predomină plăgile corneo-sclerale.

TABEL II
Interval de prezentare

Interval	1-4 h	4-24 h	1-3 zile	3-7 zile	≥7 zile
%	14,7	25,3	16	17,3	26,7

TABEL III
Diagnostic de externare

Diagnostic	Cazuri	%
Contuzii oculare forte	42	30,8
Plăgi palpebrale	17	12,3
Plăgi corneo-sclerale	38	27,2
Corpi străini intraoculari	3	2,2
Afectarea cristalinului	29	20,8
Afectarea retiniană	9	6,7

TABEL IV
Mecanismele de producere

Mecanism	Cazuri	%
Obiecte ascuţite	39	28,6
Vegetale	35	25,7
Obiecte neascuţite	26	19,0
Artificii	13	9,5
Animale domestice	10	6,6
Alte cauze	8	5,8
Accident rutier	7	4,8

Acuitatea vizuală la internare a fost la aproximativ jumătate din pacienţi sub 0,1, iar la 3 cazuri a fost fără percepţie luminoasă. La 8,8% din cazuri nu s-a determinat acuitatea vizuală, copii fiind de vârstă foarte mică (fig. 3).

Mecanismul de producere a traumatismelor oculare este extrem de variat: predomină loviturile cu obiecte ascuţite (foarfece, ac de seringă, jucării), urmat de corpuri vegetale (creangă de copac, papură) sau neascuţite (piatră, bulgăre de zăpadă, bilă de plastic). Accidentele rutiere, artificiile şi muşcătura unui animal domestic (cocoş, câine) reprezintă etiologii mai puţin frecvente (tab. IV). Majoritatea accidentelor s-au produs la joacă (46%), în 25% acasă iar în 2% la şcoală.

Am selecţionat din cele 138 cazuri intrate în studiu un număr de 36 cazuri la care s-au efectuat minim un control un control (timp de urmărire 18 luni). În 26,1% cazuri tratamentul a fost numai medicamentos, iar la 73,9% cazuri s-au efectuat atât tratamente medicamentoase cât şi chirurgicale.

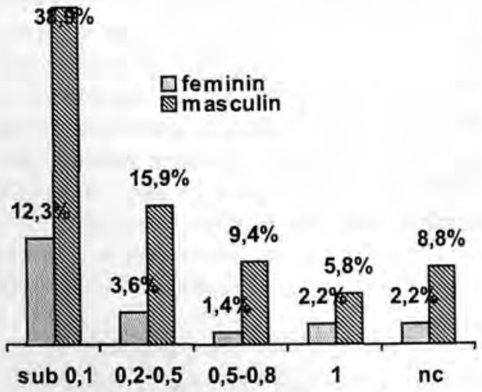


Fig. 3. Valorile acuităţii vizuale

Tratamentul medicamentos a constat din: antibiotice administrate topic de tipul ciprofloxacin, neomicină, gentamicină, kanamicină, netilmicină, cloramfenicol (conform antibiogramei conjunctivale), corticosteroizi topici, midriatice şi cicloplegice. La unele cazuri s-au adăugat antibiotice şi/sau cortisteroizi administraţi sistemic.

Chirurgia efectuată a constat la marea majoritate în chirurgie de urgenţă (sutura plăgilor cu sau fără repoziţionarea membranelor herniate) iar în unele cazuri în chirurgia complexă, atât a segmentului anterior cât şi a celui posterior (chirurgia cataractei traumatice, vitrectomie, chirurgia dezlipirii de retină). La 17,9% din cazuri s-a practicat corecţia afakiei prin implantarea primară sau secundară de cristalin artificial (vârsta medie a acestor cazuri a fost de 9,4 ani). S-au recomandat la 3 cazuri operaţii radicale de tipul evisceraţiei, în vederea prevenirii oftalmiei simpatice.

TABEL V
Tipul tratamentului

Tratament	Cazuri	%
Medicamentos	**9**	**26,1**
Chirurgical	**27**	**73,9**

TABEL VI
Evoluţia cazurilor

Tipul evoluţiei	%
Satisfăcătoare	80,5
Dezlipire de retină	7,4
Glob atrofic	8,1
Glaucom secundar	2
Cataractă reziduală	2

Evoluţia cazurilor a fost satisfăcătoare în 80,5% cazuri, cu vindecare "ad integrum" la un interval de la 3-5 zile până la 2 luni, nesatisfăcătoare în 19,5% cazuri, când traumatismul ocular s-a complicat cu dezlipire de retină, glob atrofic, glaucom secundar sau cataractă reziduală (tab. VI).

DISCUŢII

Traumatismul ocular reprezintă o cauză semnificativă de pierdere a vederii, în special în primele două decade ale vieţii. Numeroase lucrări de specialitate au studiat etiologia accidentelor oculare la copii (2,9, 16,20,24). Marea majoritate raportează preponderenţa traumatismelor oculare la băieţi, cu un raport băieţi/fete cuprins între 3/1 şi 6/1 (6,12,26). Acest raport este explicat de faptul că jocul şi jucăriile băieţilor au un risc mai crescut de accidentare. În acest studiul raportul este 3,6/1, cu creşterea frecvenţei la băieţi mai ales în grupul de vârstă 1-3 ani.

Se consideră că peste 50% din accidentele oculare au loc acasă, deoarece timpul petrecut în familie este mai mare. De asemenea, se recomandă urmărirea elementului de abuz familiar al copilului în etiologia traumatismului (15,25). La copiii de vârstă şcolară se pot produce astfel de evenimente între 10-15%, mai ales pe perioada şcolii. Accidentele oculare ar putea fi prevenite dacă ar fi o supraveghere mai atentă a copiilor mici sau dacă nu s-ar pune la dispoziţia copiilor articole de joacă care prezintă un risc crescut (13,22,27). De altfel, există reglementări internaţionale care prevăd interzicerea de comercializare a jucăriilor cu colţuri sau ascuţite pentru vârstele mici, cu înscrierea obligatorie a unor însemne speciale, cum este cel arătat de fig. 4.

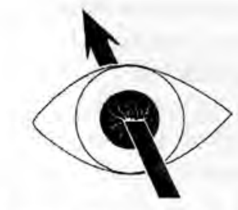


Fig. 4. Semn pentru jucării ("EYE WATCH")

În studiul nostru au existat atât accidente de joacă cu obiecte ascuţite cât şi după explozii de artificii folosite la Sărbătorile de iarnă (9,5%).

În literatură se evidenţiază, de asemenea, noi modalităţi periculoase de joacă, cum este aşa numitul sport "paint-ball" după care au fost citate accidente la copiii de vârstă şcolară. Au fost raportate traumatisme oculare complicate cu rupturi sclerale, ectopii cristaliniene sau chiar dezlipire de retină (8,17,23).

O altă etiologie a traumatismelor oculare este reprezentată de accidentele de circulaţie. Acestea pot fi însoţite de corpi străini intraoculari care determină inflamaţii severe oculare (10,21,28). Traumatismele oculare din studiu care au survenit în urma unor accidente rutiere (4,8%) au avut evoluţii nefavorabile, din acestea 3 ochi fiind evisceraţi.

Tratamentul traumatismelor oculare pediatrice este similar cu cel al adultului. În cazul copiilor există însă o problemă deosebită atât la examinarea oculară cât şi în ceea ce priveşte tratamentul, în sensul că este necesară anestezia generală. De aceea, se recomandă tratarea copiilor în spitale dotate, cu medici specializaţi, pentru a nu compromite ochiul chiar din timpul examinărilor (3,13) .

O atenţie particulară pentru copil este cea de prevenire a ambliopiei. În acest sens, tratamentul copilului cu traumatism trebuie să fie complet de la început. Post-operator, terapia ambliopiei trebuie condusă de o echipă specializată (medic, ortoptist), cu multă răbdare şi în strânsă colaborare cu părinţii (14,27).

CONCLUZII

Cauza cea mai frecventă a traumatismelor oculare la copil este reprezentată de accidentele de joacă.

Rezolvarea favorabilă a leziunilor oculare depinde de momentul prezentării la medic : cu cât este mai promptă cu atât rezultatele anatomice şi funcţionale sunt mai bune.

Urmărirea copilului cu traumatism ocular trebuie efectuată cu o mai mare atenţie pentru prevenirea sau tratarea ambliopiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Alfaro D.V., Chaudhry N.A., Walkoner A.F., Penetrating eye injuries in young children, *Retina*, 1994, 14, 201-205.
2. Baker R.S., Cooper H.M., Stevens L.J., Evaluation and classification of paediatric ocular trauma, *Pediatric Emerg Care*, 1999, 15, 277-279.
3. Deans R., Noel L.P., Clarke W.N., Oral administration of tranexamic acid in the management of traumatic hypema in children, *Can J Ophthalmol*, 1992, 27, 181-183.
4. DeBustos S., Michels R.G., Glaser B.M., Evolving concepts in the management of posterior segment penetrating ocular injuries, *Retina*, 1990, 10, S72-75.
5. Benjamin F.B., Management of ocular trauma, *Highlights Ophthalmol*, 1996, 24, 16-24.
6. Elder M., Penetrating eye injuries in children of the West Bank and Gaza strip, *Eye*, 1993, 7, 429-432.
7. Esmaeli B., Elner S.G., Scherk A., Visual outcome and ocular survival after penetrating trauma. A clinicopathologic study, *Ophthalmology*, 1995, 102, 393-400.
8. Fineman M.S., Fischer D.H., Jeffers J.B., Repke C., Changing trends in paintball sport-related ocular injuries, *Arch Ophthalmol*, 2000, 118, 60-64.
9. Fong L.P., Eye injuries in Victoria, Australia, *Med J Aust*, 1995, 162, 64-68.
10. Kuhn F., Collins P., Epidemiology of motor vehicle crash-related serious injuries, *Accid Anal and Prev*, 1994, 26, 385-390.
11. Kuhn F., Morris R.E., A standardised classification of ocular trauma terminology, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1996, 234, 399-403.
12. Landen D., Baker D., LaPorte R., Perforating eye injuries in Allegheny County, Pennsylvania, *Am J Public Health*, 1990, 80, 1120-1122.
13. LaRoche G.R., McIntyre L., Schertzer R.M., Epidemiology of severe eye injuries in childhood, *Ophthalmology*, 1988, 95, 1603-1607.
14. Lesueur L., ICDs useful for correcting paediatric amblyopia, *Eurotimes*, 2000, 5, 13.
15. Levin A.V., Ocular manifestation of child abuse, *Ophthalmol Clin North Am*, 1990, 3, 249-264.
16. Luff A.J., Hodgkijns P.R., Baxter R.J., Aetiology of perforating eye injury, *Arch Dis Child*, 1993, 68, 682-683.
17. Mathew N., Callear A.B., Ocular paintball injury- a new cause for concern, *EyeNews*, 2002, 8, 26.
18. Moreira C.A., Debert-Ribeiro M., Belfort R., Epidemiological study of eye injuries in Brazilian children, *Arch Ophthalmol*, 1988, 106, 781-784.
19. Negrel A.D., Thylefors B., The global impact of eye injuries, *Ophthalmic Epidemiol*, 1998, 5, 143-169.

20. Patel B.C.K., Morgan L.H., Work related penetrating eye injuries, *Acta Ophthalmol*, 1991, 69, 377-381.
21. Poon A., McCluskey P.J., Hill D.A., Eye injuries in patient with major trauma, *J Trauma*, 1999, 46, 494 - 499.
22. Rudd J.C., Jaeger E.A., Freitag S.K., Traumatically ruptured globes in children, *J Paediatr Ophthalmol Strabismus*, 1994, 31, 307-311.
23. Schrader W.F., Perforating injuries : causes and risk are changing, *German J Ophthalmol*, 1993, 3, 76-82.
24. Soylu M., Demircan N., Yalaz M., Etiology of paediatric perforating injuries in Southern Turkey, *Ophthalmic Epidemiol*, 1998, 5, 7-12.
25. Strahlman E., Elman M., Daub E., Causes of paediatric eye injuries, *Arch Ophthalmol*, 1990, 108, 603-606.
26. Thompson C.G., Griffits R.K., Nardi W., Penetrating eye injuries in rural New South Wales, *Aust.N Z J Ophthalmol*, 1997, 25, 37-41.
27. Thompson C.G., Kumar N., Billson F.A., Martin F., The aetiology of perforating ocular injuries in children, *Br J Ophthalmol*, 2002, 86, 920-922.
28. Vasnaik A., Vasu U., Battu R.R., Mechanical eye (globe) injuries in children, *J Ped Ophthalmol and Strabismus*, 2002, 39, 5-10.

NOUTĂŢI

STRESSUL PROFESIONAL ŞI RISCUL CARDIOVASCULAR - UN STUDIU PROSPECTIV LA LUCRĂTORII INDUSTRIALI

Se ştia că suprasolicitarea profesională (definită prin cerinţe mari şi control slab asupra propriei cariere) şi imbalanţa efort-recompensă (salarii mici, lipsa aprecierii sociale, şanse mici de promovare comparativ cu eforturile cerute de angajator) contribuie la stressul profesional. Statutul lor de factori de risc cardiovascular era încă incert. Autorii finlandezi şi-au propus să examineze asocierea dintre stressul profesional (conform modelelor suprasolicitării profesionale şi imbalanţei efort-recompensă) şi riscul cardiovascular printr-un studiu prospectiv, de cohortă. Dintre angajaţii unui combinat siderurgic din Finlanda, s-au studiat 812 subiecţi (545 bărbaţi şi 267 femei) fără afectare cardiovasculară prealabilă. S-au examinat factorii de risc cardiovascular (comportamentali şi de mediu) şi caracteristicile stressante ale locului de muncă ; s-a evaluat mortalitatea de cauză cardiovasculară pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 25,6 ani. După ajustarea parametrilor vârstă şi sex, s-a constatat că angajaţii cu suprasolicitare profesională au prezentat un risc de mortalitate cardiovasculară de 2,2 ori mai mare decât ceilalţi colegi. Riscul cardiovascular relativ la subiecţii cu imbalanţă efort-recompensă a fost de 2,4. Suprasolicitarea profesională s-a asociat cu hipercolesterolemie după o perioadă de 5 ani de urmărire, iar imbalanţa efort-recompensă cu supraponderalitate după 10 ani de urmărire. Concluzia acestui studiu este că stressul profesional dublează riscul de mortalitate cardiovasculară şi se asociază cu dezechilibre metabolice (hipercolesterolemie, supraponderalitate). Rezultatele obţinute la angajaţii din industrie sugerează atenţia ce va trebui acordată prevenirii stressului profesional (Kiwimaki M., Leino-Arjas P., Luukkonen R., Riihimaki H., Vahtera J., Kirjonen J., Work stress and risk of cardiovascular mortality - a prospective cohort study on industrial employees, *Br Med J*, 2002, 325, 857).

Sînziana Lovin

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

SEXUL MASCULIN - FACTOR DE DIFICULTATE ÎN COLECISTECTOMIILE PENTRU COLELITIAZĂ

E. Târcoveanu, Oana Epure, Fl. Zugun, C. Bradea, R. Moldovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

MALE GENDER - DIFFICULTY FACTOR IN CHOLECYSTECTOMIES FOR CHOLELITHIASIS (Abstract): Male gender has been recognized as a risk factor for an increased conversion rate of laparoscopic cholecystectomy and more severe disease in those with symptomatic cholelithiasis. The aim of this study was to determine the effect of male gender on the clinical presentation of symptomatic cholelithiasis, relation between male gender and acute cholecystites, the operating time, the frequency of conversion and postoperative morbidity. The medical records of all patients with symptomatic cholelithiasis from 31 mars 1993 to 31 mars 2001 (4145 patients) were evaluated. These cases were divided into four groups: A - elective laparoscopic cholecystectomy group - patients with cholecystites with elective laparoscopic cholecistectomy (3995 cases); B - patients with acute cholecystites whose laparoscopic cholecystectomy was performed successfully (660 cases); C - acute conversion group converted to open surgery (240 cases); D - acute open group with elective open cholecystectomy. The study reveals that males suffer from a severe form of cholecystite that raise difficulties when laparoscopic cholecystectomy is performed. **Key words**: MALE GENDER, LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY, ACUTE CHOLECYSTITES

Colecistectomia laparoscopică reprezintă tratamentul standard al colecistitelor calculoase simptomatice, chiar în cazul colecistitelor acute (2,11,12). Literatura ultimilor ani identifică şi sexul masculin printre factorii de risc deja cunoscuţi, referitori la gradul de dificultate al intervenţiilor şi la creşterea ratei conversiilor în cursul colecistectomiilor laparoscopice (7).

Ne-am propus să urmărim corelaţia dintre sex, vârstă, tabloul clinic al colecistitei simptomatice, incidenţa colecistitei acute, durata operaţiei, rata conversiilor, morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica I Chirurgie Iaşi, în perioada 31 martie 1993 - 31 martie 2001, s-au efectuat 3995 colecistectomii laparoscopice, din care 660 pentru colecistite acute (16,52 %). În acest lot s-au înregistrat 240 conversii (6 %) pentru diverse motive.

Pentru a putea urmări corelaţia dintre sex, vârstă, tabloul clinic al colecistitei simptomatice, am studiat şi un lot de 150 colecistectomii clasice efectuate în intervalul 1 ianuarie 1998 - 31 decembrie 1999, perioadă în care acumularea experienţei a stabilit un protocol clar pentru tratamentul colecistitelor, în special al celor acute.

Pacienţii cu litiaza căii biliare principale (CBP), demonstrată prin ecografie preoperatorie, colangiografie retrogradă endoscopică sau colangiografie intraoperatorie nu au fost excluşi din studiu, aceştia fiind operaţi laparoscopic, endolaparoscopic sau clasic.

Colecistectomia deschisă a fost practicată la bolnavii care prezentau în antecedente intervenţii chirurgicale în etajul abdominal superior sau leziuni acute care au impus intervenţia în extremă urgenţă, la care au existat contraindicaţii anestezice de realizare a pneumoperitoneului sau, mai rar, la solicitarea expresă a pacientului.

Am stabilit diagnosticul de colecistită acută pe baza semnelor clinice (durere şi apărare în hipocondrul drept, veziculă biliară palpabilă, febră) şi paraclinice (leucocitoză peste 10.000 L/mmc, semne ecografice sugestive), aspectului macroscopic intraoperator şi rezultatelor examenului histopatologic.

S-a apelat la conversie de necesitate atunci când structurile anatomice nu au putut fi identificate, când s-au întâlnit aderenţe dense care au făcut imposibilă progresia disecţiei, când au apărut complicaţii intraoperatorii care nu au putut fi rezolvate laparoscopic.

Timpul operator (diferit de durata anesteziei) a fost calculat de la momentul inciziei la momentul închiderii pielii. Pentru acest calcul au fost excluşi din analiză primii trei ani pentru a anula influenţa curbei de învăţare.

Cazurile au fost împărţite în patru loturi:

- **lotul A** - în care s-a efectuat colecistectomia laparoscopică de elecţie, la bolnavii prezentând colecistită cronică simptomatică (3095 observaţii);
- **lotul B** - pacienţi având colecistită acută, rezolvaţi prin colecistectomie laparoscopică (660 observaţii);
- **lotul C** - pacienţi la care s-a tentat colecistectomia laparoscopică, dar la care s-a recurs la conversie (240 observaţii);
- **lotul D** - pacienţii la care colecistectomia clasică s-a efectuat de primă intenţie, fără a se recurge la laparoscopie (150 observaţii).

Menţionăm că, deşi încă de la începutul perioadei s-a realizat o fişă tip pentru bolnavii operaţi pentru colecistită, la o parte dintre aceştia lipsesc unele date, ceea ce nu ne-a permis să-i încadrăm în analiza statistică.

Parametrii foii de observaţie tip se referă la date de identificare a pacientului, date anamnestice, date clinice, date paraclinice, date intraoperatorii, anatomo-patologice şi date postoperatorii. Pentru achiziţie, aceste date au fost procesate utilizând o foaie de observaţie electronică tip, gestionată în Microsoft Excel. Pentru analiză, datele au fost prelucrate în cadrul pachetului de statistică Epi 6 (CDC Atlanta), iar reprezentările grafice ale analizei au fost executate în Microsoft Excel. Testele pentru identificarea diferenţelor statistice au fost Barttlet pentru analiza varianţei tipului de distribuţie şi, respectiv, Kruskal-Wallis (chi pătrat) pentru analiza diferenţelor dintre grupe.

REZULTATE

Din totalul de 4145 colecistectomii analizate, 3588 au fost la femei şi 557 la bărbaţi; proporţia bărbaţilor în lotul studiat este de 13,4%, cifră mult mai mică decât în literatură. Vârsta pacienţilor a variat de la 9 ani la 89 ani, cu o mediană de 49,6 ± 13,08 ani la femei şi de 52,7 ± 12,5 ani la bărbaţi. Repartiţia după mediul de provenienţă a fost de 3157 pacienţi din mediul urban (76,16%), faţă de 988 din mediul rural (23,84%).

Colecistectomia laparoscopică a fost practicată de elecţie la 3095 bolnavi (lotul A); colecistita acută a fost rezolvată prin colecistectomie laparoscopică la 660 bolnavi (lotul B); s-au înregistrat 240 conversii, din diverse cauze, în special datorită modificărilor locale determinate de colecistita acută (lotul C); la 150 de bolnavi s-a efectuat de la început, ca primă intenţie, colecistectomia clasică, datorită contraindicaţiilor absolute sau relative ale colecistectomiei laparoscopice (lotul D).

TABELUL I
Distribuţia cazurilor pe loturi şi sexe

Loturi	Femei	Bărbaţi	Total	p
CL elecţie (Lot A)	2768 (89,4%)	327 (10,5%)	3095	0,00064
CL acute (Lot B)	517 (78,3%)	143 (21,7%)	660	0,027
CL convertite (Lot C)	193 (80,4%)	47 (19,6%)	240	0,07
C clasice (Lot D)	110 (73,3%)	40 (26,7%)	150	0,09

Proporţia bărbaţi/femei a fost diferită pentru fiecare grup în parte. Astfel, proporţia bărbaţilor a fost de doar 10,5% în lotul A, de 21,7% în lotul B, de 19,6% în lotul C şi de 26,7% în lotul D. Se constată că proporţia bărbaţilor se dublează în loturile de colecistite acute, conversii şi colecistectomii clasice (tab. I).

Vârsta medie este diferită la bărbaţi şi la femei în fiecare lot. În lotul A, vârsta medie a femeilor este de 49,3 ± 13 ani, iar a bărbaţilor de 52 ± 12,6 ani. În lotul B, femeile au vârsta medie de 51 ± 13 ani, iar bărbaţii de 53 ± 12 ani. În lotul C, femeile au vârsta medie de 53,6 ± 13 ani, iar bărbaţii 57 ± 11,7 ani. În lotul D, vârsta medie este de 56 ± 14 ani la femei şi de 60,4 ± 13,4 ani la bărbaţi. Proporţia pacienţilor cu vârstă peste 60 de ani a fost mai mare în grupul colecistitelor acute şi la bărbaţi. Vârsta înaintată şi sexul masculin pot fi considerate factori de risc pentru colecistita acută şi un factor de predicţie a dificultăţilor intraoperatorii în colecistectomia laparoscopică.

Repartiţia pe grupe de vârstă arată acelaşi fenomen (tab. II).

Am analizat durata intervenţiei în colecistectomiile laparoscopice elective şi în cele pentru colecistite acute în funcţie de sex. Durata medie a colecistectomiei laparoscopice elective a fost de 38,9 ± 13 minute, iar pentru colecistitele acute a fost de 52,7 ± 19,7 minute. Deşi frecvenţa obezităţii este mai crescută la femei ca la bărbaţi (54,72% la femei, faţă de 40,68% la bărbaţi, obezitate morbidă dublă la femei faţă de bărbaţi), durata intervenţiei a fost uşor mai crescută la bărbaţi în loturile A şi B (în lotul A 38,7 ± 13 minute la femei şi 40 ± 13, 7 minute la bărbaţi; în lotul B 52,4 ± 18,9 minute la femei şi 54 ± 22,7 minute la bărbaţi).

TABELUL II
Repartiţia cazurilor pe loturi, sex şi vârstă

Vârsta	Lot A		Lot B		Lot C		Lot D	
	F	M	F	B	F	M	F	M
<40 ani	674 24,34%	45 13,77%	103 19,92%	18 12,58%	28 14,50%	2 4,25%	14 12,72%	3 7,5%
40-60 ani	1396 50,44%	179 54,74%	268 51,8%	74 51,74%	100 51,8%	27 57.44%	47 42,72%	13 32,5%
60-80 ani	692 25%	99 30,27%	143 27,65%	51 35,66%	61 31,60%	16 34,04%	47 42,72%	23 57,5%
8 0 ani	6 0,22%	4 1,22%	3 0,59%	0	4 2,07%	2 4,25%	2 1,81%	1 2,5%
Total	2768	327	517	143	193	47	110	40

Analizând relaţia dintre sex şi colecistita acută, la primele trei loturi am notat o frecvenţă a colecistitelor acute la 30,2% dintre femei şi 47,2% dintre bărbaţi (p = 0,000001). Rata conversiilor a fost de 11,8% la femei şi de 19,1% la bărbaţi (p = 0,0022).

În primele trei loturi, aderenţele periveziculare au fost întâlnite la 27,1% din femei şi la 36,5% din bărbaţi (p = 0,000025). Plastronul a fost prezent în 4,9 % cazuri la femei şi 14,6% cazuri la bărbaţi (p = 0,00001).

În loturile A şi B nu au existat diferenţe statistic semnificative în ceea ce priveşte accidentele intraoperatorii.

Morbiditatea postoperatorie în loturile A, B şi C a fost de 2,3%, mai crescută la bărbaţi. În lotul D de operaţii clasice, morbiditatea postoperatorie a fost de 14%, în special pe seama complicaţiilor parietale.

Mortalitatea globală în loturile A, B şi C a fost de 0,2% (8 decese). Mortalitatea pe sexe a fost de 0,4% la femei (5 din 3478 femei) şi de 0,58% la bărbaţi (3 din 517 bărbaţi).

DISCUŢII

Înaintea erei laparoscopice, Becker, în 1957, subliniază relaţia dintre vârstă, sex şi severitatea colecistitei acute, notând o mortalitate mai mare la bărbaţi (1). În 1965, Hinchey, pe un lot de 441 cazuri, întâlneşte o incidenţă mai mare a colecistitei acute la bărbaţi decât la femei (8). În 1980, Glenn şi Dillon, pe un lot de 2537 cazuri de colecistită acută, arată că la bărbaţi colecistita acută a avut o evoluţie mai severă (6). În 1988, Margiotta arată că bărbaţii erau operaţi în urgenţă pentru colecistită acută de 1,5 ori mai frecvent decât femeile şi au o rată de mortalitate mai mare (9). Aceleaşi date apar în literatură şi după introducerea colecistectomiei laparoscopice în tratamentul litiazei veziculare simptomatice; literatura confirmă severitatea formelor de colecistită calculoasă la bărbat şi dificultăţile întâlnite.

În 1994, Sanabria subliniază severitatea leziunilor inflamatorii şi frecvenţa lor mai ridicată la bărbat (cit. 7). În 1994, Fried arată că, din 1676 de colecistectomii laparoscopice, bărbaţii au avut o rată de conversie mai mare (5). În 1996, Koo şi Thirlby, pe un lot de 446 de colecistectomii laparoscopice, au înregistrat 48% colecistite acute (cit. 7). Russell şi colaboratorii subliniază că, la bărbat, colecistita simptomatică trebuie considerată ca o formă anatomo-clinică mai gravă decât la femei (10). Eldar asociază sexul masculin cu creşterea complicaţiilor în cazul colecistectomiilor laparoscopice pentru colecistita acută (3), iar Fletcher, pe un lot de 19176 cazuri, arată că riscul de leziuni biliare este mai mare la bărbaţi (4). Pe un studiu amplu, Heng-Hui Lein şi Ching-Shui Huang din Taiwan demonstrează statistic raportul existent între sex, vârstă, timp operator şi severitatea colecistitelor calculoase (7). Autorii analizează un lot de 2213 bolnavi operaţi pentru litiază biliară, pe care îi împart în 4 loturi: un grup de colecistectomii laparoscopice de elecţie (1659 bolnavi), grupul de colecistectomii laparoscopice efectuate pentru colecistita acută (408 bolnavi), un grup de conversii (23 bolnavi) şi un grup de colecistectomii clasice (123 bolnavi). Au remarcat că proporţia bărbaţi/femei a crescut de la grupul I la grupul IV, că acest raport a fost semnificativ mai mare în formele mai severe, că în grupul de colecistectomii laparoscopice acute bărbaţii au avut un timp operator mai lung (7).

Factorii fiziopatologici care explică diferenţele între cele două sexe privind severitatea formelor de colecistită calculoasă şi, deci, a dificultăţilor tehnice sunt de ordin psihologic (bărbaţii solicită mai rar şi tardiv tratamentul chirurgical decât femeile, acceptând mai greu intervenţia chirurgicală, doar când sunt puşi în faţa complicaţiilor) şi fiziopatologic (femeile au o sensibilitate mai mare la procesul inflamator, ceea ce le determină să solicite intervenţia chirurgicală în stadii mai precoce).

În concluzie, bărbaţii, în comparaţie cu femeile, prezintă forme mai grave de colecistită calculoasă, în special acute, cu un risc de conversie crescut, fapt ce prelungeşte timpul mediu operator, creşte morbiditatea şi mortalitatea.

Cunoaşterea acestor particularităţi impune informarea pacienţilor despre riscul mai mare de conversie şi impune chirurgului să sfătuiască bărbaţii să accepte intervenţia chirurgicală înaintea apariţiei complicaţiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Becker W. F., Powell J.L., Turner R.J., A Clinical study of 1.060 patients with acute cholecystitis, Surg Gynecol Obstet, 1957, 104, 491-496.
2. Duca S., *Chirurgie laparoscopică*, Ed. Paralela 45, Bucureşti, 2001.
3. Eldar S., Sabo E, Nash E., Laparoscopic cholecystectomy for acute colecystitis : prospective trial, *World J Surg*, 1997, 21, 540-545.
4. Fletcher D.R., Michael S.T., Patric Tan P., Complicatons of cholecystetomy : risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography : A population – based study, *Ann Surg*, 1999, 229, 449-457.
5. Fried G.M., Barkus J.S., Sigman H.H., Factors determining conversion to laparotomy in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, *Am J Surg*, 1994, 167, 35-41.
6. Glenn F., Dillon L.D., Developing trends in cholecystitis and choledocho lithiasis, *Surg Gynecol Obstet*, 1980, 151, 528-532.
7. Heng-Hui L., Ching-Shui H., Male Gender : Risk factor for severe symptomatic cholelithiasis, *World J Surg*, 2002, 26, 598-601.
8. Hinchey E.J., Elias G.L., Hamson L.G., Acute cholecystitis, *Surg Gynecol Obstet*, 1965, 120, 475-480.
9. Margiotta S.J., Horwitz J.R., Willis I.H., Colecystectomy in the elderly, Am J Surg, 1988, 156, 509-512.
10. Russell J.C., Walsh S.J., Reed-Fourquet L., Symptomatic cholelithiasis : a different disease in men?, *Ann Surg*, 1998, 227, 195-200.
11. Popoviciu C.D., *Selectarea pacienţilor pentru chirurgia laparoscopică a căilor biliare*, Teză de doctorat, UMF Cluj-Napoca, 2000.
12. Târcoveanu E., *Elemente de chirurgie laparoscopică*, vol. II, Ed. Polirom, Iaşi, 1998.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

RUPTURILE DIAFRAGMULUI : ANALIZA CAZUISTICII

S.N. Romedea, S. Luncă, C. Moroşanu, Şt. Mihalache
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Urgenţe Chirurgicale

DIAPHRAGMATIC BLUNT INJURIES (Abstract) : Blunt injuries of diaphragm are frequently encountered in politrauma and thoraco-abdominal injuries. Between 1992/2001, 12 cases were analyzed, representing 19,64% of of a total of 52 cases with diaphragmatic injuries (12 blunt and 40 penetrating). 11 were victims of traffic accidents (91,66%) and one of precipitation (8,3%). There were six men and five women. When they were admitted all patients presented with signs of trauma and hemorrhagic shock. 11 cases were operated. On the first 3 hours and in 3 cases, the patients were directly transported in operator theatre. Death rate was quite high - 27,27%. Hospital stay was 15,54 days in average (13-38 days). Complication rate was 27,3%. Diaphragmatic injury are life threatening injuries, always challenging, associated with a high rate of mortality. **Key words** : BLUNT DIAPHRAGMATIC INJURIES, DIAPHRAGMATIC HERNIA, MORTALITY

Leziunile traumatice ale diafragmului sunt în continuă creştere, de la începutul secolului tot mai mulţi autori raportând loturi din ce în ce mai mari de pacienţi cu astfel de traumatisme. Acestea apar frecvent în cadrul politraumatismelor şi mai ales al traumatismelor toraco-abdominale.

Rupturile diafragmului apar ca urmare a unor contuzii toracice, abdominale sau combinate, deosebit de puternice, soldate şi cu numeroase alte leziuni, craniocerebrale, viscerale sau ale membrelor. În acest context plurilezional de foarte multe ori atenţia medicului este îndepărtată de la leziunea diafragmatică care trebuie introdusă în algoritmul diagnostic la orice mare politraumatizat.

MATERIAL ŞI METODĂ

În statistica clinicii, datorită specificului, ponderea rupturilor de diafragm în raport cu cea a plăgilor diafragmatice, este mai mică. Din lotul de 57 de pacienţi cu traumatisme diafragmatice, internaţi în intervalul 1992-2001, au fost luate în studiu doar 12, care au avut ruptură de diafragm, reprezentând 19,64%. Dintre aceşti 12 pacienţi cu ruptură de diafragm, 11 au fost victime ale accidentelor de trafic rutier, 91,66% şi doar unul a fost victima unei precipitări - 8,3%. Privitor la repartiţia pe sexe 6 au fost bărbaţi şi 5 femei.

Din punct de vedere anatomo-patologic, rupturile de diafragm pot fi izolate, sau se asociază cu leziuni viscerale toraco-abdominale. Apare aproape constant hernierea organelor abdomenului superior de obicei, în cavitatea toracică. Pe stânga herniază cel mai frecvent, conform literaturii, stomacul, care de cele mai multe ori nu se asociază şi cu ascensionarea cardiei, colonul, epiploonul, intestinul subţire, splina, lobul stâng hepatic. Pe dreapta herniază ficatul (2). În statistica noastră pe astfel de cazuri, se constată că numărul de leziuni hepatice este mai mare decât cel al leziunilor splenice şi

TABELUL I

Viscere abdominale lezate în rupturile diafragmatice

Viscer lezat	Frecvenţă
Splina	5
Ficat	6
Rinichi	2
Intestin subţire	4
Stomac	2
Mezenter / mezocolon	2
Colon	1
Pancreas	1
Artera renală	1
Vena renală	1
Cisterna Chilli	1

TABELUL II

Viscere toracice lezate în rupturile diafragmatice

Viscer lezat	Frecvenţă
Plămân	2
Pericard	1
Cord	1

TABELUL III

Viscere herniate în rupturile diafragmatice

Viscer herniat	Frecvenţă
Stomac	5
Colon	2
Splina	2
Epiploon	2
Intestin subţire	1
Ficat	1

în acelaşi timp un număr relativ mare de leziuni ale viscerelor cavitare, în special anse de intestin subţire. Leziunile viscerale abdominale întâlnite de noi sunt redate în tabelul I iar cele toracice sunt ilustrate în tabelul II.

În ceea ce priveşte localizarea rupturii la nivelul diafragmului s-au întâlnit 9 la nivelul cupolei şi 3 dezinserţii frenocostale, 7 dintre ele fiind pe stânga, iar 5 pe dreapta. Din cele 12 cazuri de ruptură diafragmatică hernierea viscerelor abdominale s-a întâlnit numai în 7 cazuri (58,33%), în şase cazuri hernia a fost pe stânga şi într-unul pe dreapta - hepatotorax parţial. Viscerele herniate în ordinea descrescândă a frecvenţei au fost: stomacul (6), colon (2), epiploon (2), splina (2), intestin subţire (1), ficat (1), aşa cum este ilustrat şi în tabelul III.

Diagnosticul de ruptură diafragmatică poate fi sugerat de contextul anamnestic şi examenul clinic şi uneori este obiectivat de explorări paraclinice, dar de multe ori este stabilit la explorarea intraoperatorie decisă de instalarea unui abdomen acut chirurgical sau tulburări circulatorii şi respiratorii importante(1). Apărând de cele mai multe ori în contextul unui politraumatism, cu varii leziuni, unele deosebit de grave, care reţin în primul rând atenţia chirurgului, ruptura de diafragm poate trece neobservată. Ea trebuie să fie introdusă în algoritmul diagnostic ca o probabilitate la orice pacient cu traumatism toraco-abdominal sever (5).

11 cazuri au necesitat intervenţie chirurgicală în primele 3 ore de la internare, iar în trei situaţii s-a impus transportarea direct în sala de operaţie a pacientului (un politraumatizat care prezenta şi o plagă abdominală contuză cu evisceraţie mare, doi politraumatizaţi cu semne de abdomen acut hemoragic, cu tensiune 0 şi semne de insuficienţă respiratorie acută). La patru pacienţi s-a practicat radiografie toracică, care a ridicat suspiciunea unei hernii diafragmatice pe stânga în trei cazuri şi a unui hepatotorax parţial în altul. Trei dintre aceştia au beneficiat şi de o puncţie lavaj peritoneală, cu rezultat pozitiv efectuată din cauza prezenţei durerilor abdominale asociate cu o tendinţă de instabilitate hemodinamică. Rezultatul puncţiei a fost pozitiv în toate cele trei cazuri. La un alt pacient,

TABELUL IV

Leziunile viscerale şi modul lor de rezolvare

	Viscer lezat	Frecvenţă	Operaţia	Frecvenţă
1.	Splină	5	splenectomie	5
2.	Ficat	6	hepatorafie	4
3.	Stomac	2	gastrorafie	2
4.	Rinichi	2	nefrectomie nefrorafie	1 1
5.	Venă renală	1	sutura venei	1
6.	Arteră renală	1	nefrectomie	1
7.	Colon	1	colorafie	1
8.	Intestin subţire	4	enterorafie enterectomie	1 3
9.	Mezenter	1	enterectomie	1
10.	Mezocolon	1	închiderea breşei	1
11.	Epiploon	1	epiploonectomie parţială	1
12.	Pancreas	1	evacuarea hematomului	1
13.	HRP	3	evacuare, drenaj	3
14.	Cisterna Chilli	1	ligatură	1
15.	Pericard	1	pericardorafie	1

inconştient, cu instabilitate hemodinamică marcată decizia de intervenţie chirurgicală s-a luat pe baza numai a rezultatului pozitiv al puncţiei lavaj peritoneale. În alte 4 cazuri decizia de intervenţie chirurgicală s-a luat ca urmare a dezvoltării unui tablou clinic patent de abdomen acut hemoragic posttraumatic. La 6 pacienţi ecografia abdominală a pus în evidenţă prezenţa unui revărsat peritoneal, fără a preciza însă şi prezenţa leziunilor viscerale. De menţionat că toţi cei 12 pacienţi ajunşi în serviciul de primire al spitalului erau politraumatizaţi, prezentând de la internare stare de şoc, considerându-se aceasta la o tensiune sistolică egală sau mai mică de 90 mm Hg, asociată cu tahicardie. 8 dintre ei prezentau pe lângă aceste semne şi alte modificări clinice majore: comă (3), torace deschis cu defect parietal mare (1), amputaţie traumatică de membru toracic (1), plagă abdominală cu evisceraţie de anse intestinale (1), insuficienţă respiratorie severă (2).

REZULTATE

După cum s-a menţionat, toţi au fost supuşi intervenţiei chirurgicale în urgenţă, în primele trei ore de la internare, cu excepţia unuia care a decedat încă din serviciul de primire - un pacient cu torace deschis şi defect parietal mare cu plămânul colabat în hil şi amputaţie traumatică de membru toracic drept.

La toţi pacienţii operaţi s-a practicat laparatomie, prin intermediul ei practicându-se reducerea eventualei hernii diafragmatice, frenorafia şi rezolvarea leziunilor viscerale întâlnite, chiar şi o pericardorafie. Modul de rezolvare a leziunilor viscerale se poate vedea în tabelul IV.

De menţionat că s-au mai decelat şi o contuzie cardiacă şi două contuzii pulmonare pentru care nu s-a luat nici o sancţiune terapeutică. 8 pacienţi au necesitat şi drenaj pleural mono sau bipolar cu drenaj tip Beclaire. Înafara pacientului decedat în serviciul de primire în timpul instituirii primelor măsuri terapeutice, alţi trei pacienţi, dintre cei 11 care au figurat internaţi, au decedat. Doi în primele 24 de ore, secundar şocului traumatic şi hemoragic ireversibil, iar un altul în a treia zi postoperator prin insuficienţă pluriorganică, fiind primit şi operat în clinica noastră la 5 zile de la traumatism, trimis de un spital judeţean, prezentând herniere intratoracică a stomacului la nivelul căruia existau două zone de ruptură, secundare tentativei de pleurotomie minimă şi bariu în cavitatea pleurală. Pacienţii decedaţi în primele 24 de ore prezentau: primul – TCC, fracturi costale C2-C10 stângi, hemopneumotorax stg., ruptură pericardică, contuzie cardiacă, contuzie pulmonară, ruptură dezinserţie de diafragm cu hernierea stomacului colonului transvers şi marelui epiploon, ruptură de splină, ruptură de mezenter cu necroză de ansă, multiple rupturi hepatice în lobul stâng, gradul I-II, contuzie renală, fractură aripă iliacă, fractură cominutivă sacrococigiană, plagă delabrantă perineofesieră, ruptura pachetului vascular fesier stâng, fractură femur stâng. Al doilea prezenta TCC, contuzie toracică cu fracturi C7-8 dr. şi C11 stângă, hemoretroperitoneu masiv prin ruptură parţială de venă renală stângă, ruptură de vene şi artere lombare, ruptură de hemidiafragm stâng, ruptură de cisternă Chilli. Ceilalţi pacienţi au avut o evoluţie postoperatorie care a variat între 13 şi 38 de zile cu o spitalizare medie de 15,54 zile. Rata complicaţiilor postoperatorii a fost de 27, 3%. Cea mai lungă spitalizare a avut-o un pacient care a prezentat asociat şi un hematom pancreatic mare, cu evoluţie trenantă postoperatorie cu tablou de pancreatită acută.

CONCLUZII

- Rupturile de diafragm deşi nu au o frecvenţă foarte mare, se impun prin gravitatea deosebită a stării pacienţilor dată fiind apariţia lor de cele mai multe ori în cadrul politraumatismelor. În lotul studiat toţi pacienţii au fost victime ale politraumatismelor, produse aproape constant de accidente rutiere.
- Toţi pacienţii prezentau la admiterea în serviciu, semnele şocului manifest.
- Toţi pacienţii internaţi au făcut obiectul unei intervenţii chirurgicale în primele trei ore, aceasta fiind impusă existenţa unei instabilităţi hemodinamice majore, de instalarea semnelor de abdomen acut chirurgical, sau insuficienţă respiratorie acută posttraumatică.
- Mijloacele de investigare paraclinice au fost relativ restrânse (radiografie toracică, ecografie abdominală, puncţie lavaj peritoneală) şi au fost folosite în paralel cu instituirea terapiei intensive.
- Rata mortalităţii pentru pacienţii supuşi intervenţiei chirurgicale este destul de mare fiind de 27,27%.

BIBLIOGRAFIE

1. Caloghera C., *Chirurgie de urgenţă*, Ed. Antib, Timişoara 1993, 117-120
2. Hill A.B., Fleiszer D.M., Brown R.A., Chest trauma in a Canadian urban setting - implications for trauma research in Canada, *J Trauma*, 1991, 31, 971-973.
3. Shorr R.M., Crittenden M., Indeck M., Hartunian S.L., Rodriguez A., Blunt thoracic trauma; analysis of 515 patients, *Ann Surg*, 1987, 206, 200-205.
4. Şerban I., Tulucă I., Iurcu I., Hernie diafragmatică dreaptă postraumatică, *Chir*, 1989, 4, 113-120.
5. Taylor G.A., Traumatic rupture of the diaphragm, in: Management of blunt trauma, McMurtry R.Y., McLellan B.A. eds., Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, 199-205.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

RELAŢIA DINTRE DURERILE ABDOMINALE RECURENTE ŞI AFECŢIUNILE GENITALE LA FETE - STUDIU CLINIC

Doina Felea, Luciana Mihăilescu, Silvia Mătăsaru, Adriana Cosmescu,
Liliana Barbacariu, Antoaneta Petroaie, Silvia Nistor
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Medicină Generală/Medicină de familie - copii

RECURRENT ABDOMINAL PAIN AND GENITAL DISEASES IN YOUNG GIRLS (Abstract): Recurrent abdominal pain represents one of the most frequent syndrome met in pediatrics pathology at all ages, sometimes raising difficulties in establishing the diagnosis. One of the most frequent causes of recurrent abdominal pain is the genital disease at young girls. A retrospective study realized on a 10000 girls lot, consulted in pediatrics offices from St. Spiridon Hospital of Iaşi, between 1999-2001, emphasized the presence of recurrent abdominal pain and genital pathology at 300 young girls, that is 25% of the cases with genital diseases and 12% of the cases recurrent abdominal pain. Genital pathology means represented by: dysmenorrhea in 36% of cases, pelvic inflammatory disease in 26,67% of cases, functional ovarian cyst in 6% of cases, ovarian tumors in 0,33% of cases, ectopic pregnancy in 0,33% of cases, vulvovaginitis in 27,67% of cases. The most affected age was 13-16. The study of those diseases related to a genital pain diagnosed as responsible, ethyologically, for the recurrent painful abdomen, confirmed the existence of a very tight correlation between the genital pathology and the general one.

Key words: RECURRENT ABDOMINAL PAIN, GENITAL DISEASES

Durerile abdominale recurente reprezintă unul dintre cele mai frecvente sindroame întâlnite în patologia infantilă, la toate vârstele, constituind unul din motivele cel mai des invocate de prezentare a copilului la consultaţia medicală (1).

Importanţa sindromului rezidă, pe de o parte în această frecvenţă crescută, iar pe de altă parte în problemele uneori foarte dificile de diagnostic pe care le ridică în practica curentă. Legat de frecvenţă părerea lui Illingwoorth (citat de 2) că „mai devreme sau mai târziu majoritatea copiilor acuză dureri abdominale" nu constituie o exagerare, aşa cum afirmaţia lui Bain (citat de 2) că „tractul gastrointestinal este cutia de rezonanţă a întregului organism, durerile abdominale reprezentând una din cele mai frecvente acuze ale copilului" nu fac decât să întărească o realitate cu care fiecare medic pediatru este deseori confruntat.

Patologia aparatului genital poate da tulburări la distanţă, interesând aproape toate aparatele şi sistemele.

Originea genitală a acestor tulburări generale şi viscerale face ca instituirea unei terapii a afecţiunii genitale să ducă la dispariţia acestor manifestări patologice.

Evidenţierea condiţionării etiopatologice a unor cazuri diagnosticate ca dureri abdominale recurente de către unele afecţiuni genitale la fete constituie scopul acestui studiu.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 10 000 fete în vârstă de 1 an - 18 ani selectate dintr-un lot de 18 000 copii consultaţi în cabinetele de pediatrie şi ginecologie infantilă ale Ambulatorului Spitalului „Sf. Spiridon" din Iaşi în perioada 1999-2002. Au fost selectate cazurile ce au prezentat la consultaţie *dureri abdominale recurente*.

Diagnosticul etiologic al durerilor abdominale recurente s-a realizat prin:

1. Anamneză, precizându-se:

vârsta la care a debutat durerea; numărul episoadelor dureroase; localizarea şi iradierea durerii; durata durerii; caracterul durerii; simptomele asociate; colectivitatea frecventată, mediul familial al copilului; antecedentele heredo-colaterale semnificative (ulcer, migrenă etc.)

2. Examen clinic general

3. Examene paraclinice

- hemoleucogramă
- probe hepatice
- reactanţi de fază acută
- calcemie (Ca total, Ca ionic)
- magnezemie
- glicemie
- uree
- creatinină
- examen sumar de urină

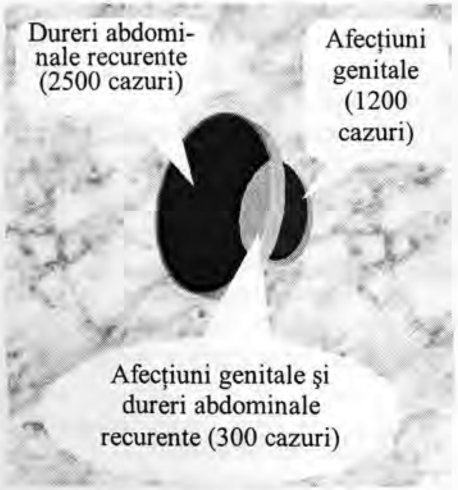

Dureri abdominale recurente (2500 cazuri)
Afecţiuni genitale (1200 cazuri)
Afecţiuni genitale şi dureri abdominale recurente (300 cazuri)

Fig. 1. Prevalenţa afecţiunilor genitale în diagnosticul etiologic al durerilor abdominale recurente

- examen coproparazitologic+candida
- coprocultură

S-au efectuat în funcţie de diagnosticul prezumtiv

- urocultura
- exudat faringian
- Rx. Toracică
- Echo abdominală-pelvină
- EEG
- EKG
- electromiogramă
- examen citobacteriologic din secreţia vaginală pe frotiu
- cultură din secreţia vaginală + antibiogramă

Examen clinic local al regiunii urogenitale

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Au fost diagnosticate 2500 cazuri de sex feminin cu „dureri abdominale recurente" de cauză organică reprezentând 25% din totalul consultaţiilor de sex feminin în perioada 1999-2002. În aceiaşi perioadă au fost diagnosticate cu afecţiuni genitale 1200 cazuri reprezentând 12% din totalul consultaţiilor de sex feminin. 300 de cazuri au fost diagnosticate cu afecţiuni genitale şi dureri abdominale recurente organice reprezentând 25% din cazurile cu afecţiuni genitale şi 12% din cazurile cu dureri abdominale recurente organice (fig. 1).

Evaluarea semnificaţiei diagnostice a durerii abdominale recurente este dificilă atât în cazul unor boli organice cât mai ales în cazul unor tulburări funcţionale psihoemoţionale.

Durerile abdominale recurente de natură organică au numeroase cauze deşi după Aplay (citat de 3) numai 10% din copiii cu abdomen dureros recurent au o boală organică.

Dintre afecţiunile cu mai mare pondere în producerea de dureri abdominale recurente de natură organică s-au remarcat (fig. 2): parazitozele intestinale 1001 cazuri (40,08%), infecţiile urinare 220 cazuri (8,8%), constipaţia 190 cazuri (7,6%), colita 165 cazuri (6,6%), faringoamigdalita 268 cazuri (10,72%), spasmofilia 76 cazuri (3,04%), afecţiuni pulmonare 140 cazuri (5,6%), gastroduodenita 97 cazuri (3,88%), tumori abdominale 2 cazuri (0,08%), afecţiuni genitale 300 cazuri (12%), calculoza renală 41 cazuri (1,64%).

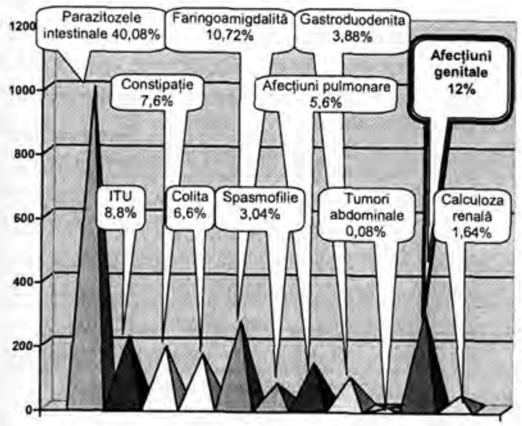


Fig. 2. Diagnosticul etiologic al durerilor abdominale recurente

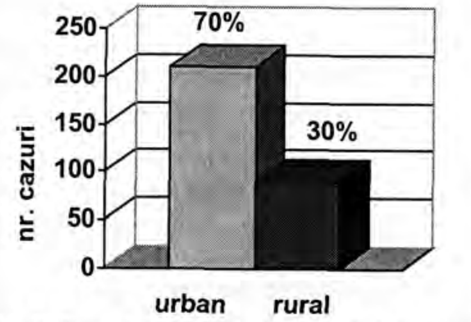


Fig. 3. Repartiţia cazurilor după mediul de viaţă

Cele 300 cazuri ce au prezentat afecţiuni genitale şi dureri abdominale recidivante au provenit (fig. 3) în majoritatea cazurilor din Iaşi - 70% şi din mediul rural numai 30%, fapt explicat cu cea mai mare probabilitate prin adresabilitatea la medic mai mare a copiilor din mediul urban decât din mediul rural.

Patologia genitală a fost reprezentată de: dismenoree şi sindrom premenstrual - 108 cazuri (36%), metroanexite - 80 cazuri (26,67%), chist ovarian funcţional de mărime medie sau mare - 18 cazuri (6%), tumoră ovariană - 1 caz (0,33%), sarcină extrauterină - 1 caz (0,33%), vulvovaginite - 83 cazuri (27,67%) (tab. I).

Repartiţia pe vârste a cazurilor diagnosticate cu afecţiuni genitale şi dureri abdominale recurente a arătat prevalenţa ridicată a dismenoreei şi a sindromului premenstrual la vârsta de 13-16 ani (83%), a metroanexitei la 13-18 ani (87%), a chistului ovarian funcţional de mărime medie sau mare la 13-18 ani (83%) - perioadă ce corespunde cel mai frecvent cu debutul menarhei; şi o prevalenţă ridicată a vulvovaginitelor (27,6%) la orice vârstă (tab. I).

Dismenoreea şi sindromul premenstrual constituie nu numai primul motiv de consult ginecologic dar de asemenea şi prima cauză de absenteism şcolar la adolescente (4,5).

Această varietate etiologică mare a afecţiunilor genitale la fetele cu dureri abdominale recurente demonstrează faptul că la această vârstă durerile abdominale recurente ridică probleme serioase de diagnostic diferenţial şi că la adolescente trebuie confruntate cu antecedentele şi problemele ginecologice anterioare. Leziunile inflamatorii (vaginite, vulvovaginite) au prezentat o etiologie cel mai adesea nespecifică depistându-se o floră microbiană mixtă dar şi o etiologie specifică dominată de candida; infecţiile trichomoniazice şi gonococice fiind rare. Aceste afecţiuni deşi frecvente la toate categoriile de vârstă (tab. I) nu se însoţesc decât rar de dureri abdominale recurente, cel mai adesea ele însoţind alte afecţiuni ce determină această manifestare clinică (ex. infecţiile urinare recidivante).

Studiul afecţiunilor asociate unei suferinţe genitale diagnosticate ca responsabilă etiologic de abdomenul dureros recurent a

TABELUL I

Repartiţia cazurilor după vârstă şi afecţiune genitală

Diagnostic / vârsta	dismenoree / sindrom premenstrual		metroanexite		chist ovarian funcţional		tumoră ovariană	sarcină extrauterină	vulvovaginite	
1-5 ani	-/-	-	-	-	-	-	-	-	20	24,1%
5-13 ani	10/13	21,3%	10	12,5%	3	16,6%	-	-	14	16,9%
13-16 ani	50/40	83,3%	30	37,5%	10	55,5%	1	1	39	47%
16-18 ani	15/10	23,15%	40	50%	5	27,7%	-	-	10	12%
TOTAL	108 36%		80 26,67%		18 6%		1 0,33%	1 0,33%	83 27,67%	

TABELUL II

Afecţiuni asociate

	dismenoree / sindrom premenstrual		metroanexite		chist ovarian		vulvovaginite	
ITU	-	-	-	-	-	-	43	51,81%
oxiuroză	-	-	-	-	-	-	30	36,14%
ascaridioză	10	10%	18	22,5%	-	-	-	-
candidoză digestivă	-	-	-	-	-	-	41	49,4%
constipaţie	21	19,44%	10	12,5%	-	-	-	-
sindrom dispeptic	31	28,70%	32	40%	-	-	-	-
gastroduodenită	12	11,11%	-	-	-	-	-	-
apendicită	5	4,63%	12	15%	5	27,77%	-	-
colită	12	11,11%	-	-	-	-	-	-
dischinezie biliară	11	10,19%	-	-	-	-	-	-

confirmat existenţa unei corelaţii strânse între patologia genitală şi cea generală (tab. II).

Dispepsia se întâlneşte în procesele inflamatorii genitale cronice, mecanismul

de producere fiind reflex; sindromul genitoduodenal se întâlneşte în patologia pubertăţii şi se traduce prin stază duodenală (6); sindromul genitoapendicular care ridică probleme de diagnostic diferenţial între dismenoree şi apendicita acută apare mai frecvent premenstrual (6); colita mucoasă sau spastică este considerată ca o manifestare viscerală a disendocriniilor ovariene (6,7), apare mai frecvent în săptămâna care precede menstruaţia; sindromul genitohepatobiliar nu are frecvenţa întâlnită la adultă (6), poate însă apare şi la adolescente.

Oxiuroza, ascaridioza şi candidoza digestivă sunt cel mai frecvent asociate (tab. II) vulvitelor şi vulvovaginitelor iar infecţia urinară prezentă la 51,8% din cazurile cu vulvovaginite confirmă studiile embriologice şi histofiziologice ce au dovedit legătura strânsă dintre aparatul genital şi cel urinar (6). Congestia organelor genitale interne exacerbează infecţiile preexistente ale aparatului urinar ţinând seama de legăturile limfatice dintre cele două aparate (8).

CONCLUZII

1. Fiziopatologia afecţiunilor genitale cere deseori o interpretare corelativă, ţinând seama de interdependenţa funcţională dintre diferite aparate şi sisteme.
2. Durerea ca expresie a unei suferinţe organice sau funcţionale reprezintă un semn important de boală frecvent întâlnit în aproape toate îmbolnăvirile.
3. Prevalenţa ridicată (12%) a afecţiunilor genitale, la fete în diagnosticul etiologic al durerilor abdominale recurente demonstrează necesitatea investigării anamnestice, clinice şi paraclinice atente a acestei patologii.

BIBLIOGRAFIE

1. Stanescu A., Abdomenul cronic dureros, in: *Compendiu de Pediatrie*, Georgescu A. eds., Ed. All, Bucureşti, 2001, 347-350.
2. Geormăneanu M., *Tratat de pediatrie*, vol. 2, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984, 337-340.
3. Rusnac C., *Sindroame în pediatrie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 119-126.
4. Miu N., *Tratat de medicină a adolescentului*, Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj, 1999, 279-282.
5. Cupey S.M., Ahlstrom P., Common menstrual disorders, *Pediatr Clin North Am*, 1989, 36, 551-571.
6. Filipescu I., *Ginecologie infantilă*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1969, 285-292.
7. Hyams J.S., Treen W.R., Justinich C.J., Davis P., Shoup M., Burke G., Caracterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: resemlbance to irritable bowel syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 20, 2, 209.
8. Sirpresi S., Antoniazzi F., Constantini E., Zamboni G., Tato L., Endocrino-gynecologic problems of the female adolescent, *Pediatr Med Chir*, 1996, 18, 1-7.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2002 – vol. 106, nr. 4

VARIATION OF CARBOXYHEAMOGLOBIN AND OF THIOCYANATES IN SMOKERS

Elena Butnaru[1], Cornelia Mircea[1], Luminiţa Agoroaei[1], Daniela Ilicenco[2], Maria Proca[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Pharmacy
1 Department of Toxicology
2 Sanguine Transfusion Center Iaşi

VARIATIONS OF CARBOXYHAEMOGLOBIN AND PLASMA THIOCYANATE IN SMOKERS (Abstract): Smoking is one of the most important public health problems of our times. In this paper, we focus on the watching of smoking effect on carboxyhaemoglobin (COHb) and plasma thiocyanate values. The study was accomplished on two groups of blood donors: smokers, 18 men, between 20 - 51 years old and controls, non-smokers, 10 men, between 22 - 55 years old. On the blood samples, there have been spectrophotometrically determined: COHb with palladium chloride by microdifusion method and haemoglobin (Hb) with Drabkin Reagent. The plasmatic thiocyanates were determined spectrophotometrically by Liebig reaction. The data were processed by "t Student" test. The statistical analysis shows that the obtained average values for the COHb from total Hb in smokers (12.51 ± 10.19) are higher than the average values of the control group (11.45 ± 10.34). The plasma thiocyanate (mg %) in the smokers' group presents average values of 2.03 ± 0.58, higher values than those in the control group (1.68 ± 0.68). From the analysis of the presented results, we notice that the differences between the two groups are statistically non-significantly. These results may be explained by the existence of many factors, which may influence the values of the biotoxicological indicators, among which we mention: passive smoking, the atmospheric pollution in the urban environment, the presence of the chemical noxae at the work place. **Key words**: SMOKING, CARBOXYHAEMOGLOBIN, THIOCYANATE

Smoking is one of the most important public health problems of our times. In Romania, the consumption of cigarettes is of 21 billion/year - "European Record" - 55 % of Romanians smoke, among these 59 % are men, 33 % women and 11 % teenagers and children.

The tabagism is responsible for: 25 % of the deaths caused by cardiovascular diseases; 75 % of the chronic respiratory diseases; 90 % of the broncho-pulmonary cancers.

The tabacco smoke has a very complex composition being identified with almost 4,000 compounds. The main substances from the cigarettes smoke are: nicotine, carbon oxide, hydrocyanic acid, hydrocarbons, benzpyrene, aldehyde, phenols, nitrosoamines, metallic compounds and others. Some of them being toxicologically active: cytotoxic, mutagen, carcinogen and antigen activity (6).

Carbon oxide results from the incomplete oxidation of carbon compounds during the smoking. The carbon oxide concentration in the cigarette smoke ranges between 12-13 mg/cigarette.

In human body, the carbon oxide moves the oxygen from the oxyhaemoglobin resulting carboxyhaemoglobin (COHb), thus there is installed hypoxia in various degrees until anoxia state.

The carbon oxide accelerates the atherosclerosis process, induces deficit in myocardium oxygenation, in homeostasis systems and anomalies of the plasmatic lipoproteins.

Hydrocyanic acid is a very toxic agent; there is about 10-40 mg/cigarette. The hydrocyanic acid in organism is biotransformed in thiocyan under the action of rhodanaze.

Thiocyanates, normal components of the biological liquids, may also indicate the organism contamination with precursory products of thiocyan, from the industrial environment (cyanides, nytrils, isothiocyanates), from the vegetables (garlic, cabbage, radishes, mustard) and even from beer and milk. In toxic doses, thiocyanate may induces microcitary anemia, decrease the total proteins, with affecting of the bone marrow and of the spleen and also the blocking of the iodine fixing in the thyroid (1,5).

In this paper we present the smoking effect on carboxy-haemoglobin and plasmatic thiocyanates levels (7).

MATERIAL AND METHODS

The study was accomplished on two groups of blood donors: smokers, 18 men, between 20 - 51 years old and controls, non-smokers, 10 men, between 22 - 55 years old. In the smokers' group have been included persons who smoke more than 10 cigarettes/day over 5 years. The control group contains persons who never smoked or who haven't smoke for over 4 years.

On the blood samples, there have been spectrophotometrically determined: COHb with palladium chloride by microdifusion method and haemoglobin (Hb) with Drabkin Reagent. The plasmatic thiocyanates were determined spectrophotometrically by Liebig reaction (2,4). The measurements were performed on ABL&E Jasco V550 spectrophotometer. The results were expressed in: g% (Hb and COHb), % (COHb of the total Hb), mg% (thiocyanates). The data were statistically evaluated by Student's t-test.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Statistical data on the variation of the haemoglobin, of the carboxyhaemoglobin from the total Hb and of the thiocyanates in the smokers' group in comparison with control group are presented in tables I and II.

The percentage of COHb from the total haemoglobin in the smokers' group ranges

TABLE I
Statistical data on the variation of the investigated biotoxicological indicators

Investigated groups	Statistical parameters	Hb g %	COHb g %	COHB of the total Hb %	SCN mg %
Smokers n = 18	minimum	15.35	0.28	1.8	0.99
	maximum	24.46	6.62	35.4	3.43
	x ± σ	18.95 ± 2.48	2.45 ± 2.08	12.5 ± 10.2	2.03 ± 0.58
Non-smokers n = 10	minimum	15.9	0.072	0.43	1.08
	maximum	28.07	6.29	26.70	3.12
	x ± σ	19.6 ± 4.04	2.25 ± 2.12	11.5 ± 10.30	1.68 ± 0.68
	p	NS	NS	NS	NS

n = number of the investigated persons
NS = non-significant ($p > 0.05$)

TABLE II

Statistical data on the variation of the investigated biological indicators in the smokers' group in comparison with the control group, according to the age category

Age category	Statistical parameters	Hb g %	COHb g %	COHb of total Hb %	SCN mg %
20-35 years Smokers n = 10	minimum	15.35	0.28	1.8	0.99
	maximum	23.72	6.57	27.7	2.84
	x ± σ	19.03 ± 2.64	2.19 ± 1.9	10.83 ± 8.04	1.82 ± 0.50
Non-smokers n = 4	minimum	15.9	0.3	1.77	1.09
	maximum	17.45	3.95	22.79	1.69
	x ± σ	16.93 ± 0.71	2.05 ± 1.84	11.86 ± 10.52	1.36 ± 0.25
	p	NS	NS	NS	S
35-55 years Smokers n = 8	minimum	15.93	0.33	1.8	1.8
	maximum	24.46	6.62	35.4	3.43
	x ± σ	18.85 ± 2.46	2.79 ± 2.39	14.63 ± 12.67	2.3 ± 0.58
Non-smokers n = 6	minimum	16.7	0.072	0.43	1.9
	maximum	28.07	6.29	26.70	3.12
	x ± σ	21.40 ± 4.44	2.4 ± 2.46	11.19 ± 11.2	1.9 ± 0.8
	p	NS	NS	NS	NS

n = number of investigated persons
NS = non-significant ($p > 0.05$)
S = significant ($p < 0.05$)

between 1.80 - 35.40, with the mean value 12.50 ± 10.20; to the control group the values ranges between 0.43 - 26.70, with the mean value 11.50 ± 10.30 (fig.1). The differences of this values are not satististically significant ($p > 0.05$). It is evident that the COHb values to the both groups are over the tolerable biological limit (5 % COHb of the total Hb). To the healthy persons, blood contains until 1.5 % COHb in non-smokers and 8-10 % COHb in smokers. The clinical symptoms of poisoning appear over 15 % COHb in blood (1,5).

Reporting to the age category, there is found a difference of the mean value of COHb in smokers (14.63 ± 12.67) comparing with non-smokers (11.19 ± 11.20), to 35 - 55 years old group (fig. 2). According to Lawther, the COHb value in smokers depends on the number of cigarettes smoked consecutively and not on the total number of cigarettes smoked in 24 hours (3).

We mention that the great values of COHb to the control group (to 7 from 12 investigated persons) would be explained by the fact that this persons work or live in an environment with carbon oxide noxa, or they didn't declare that they were smokers.

The values of plasmatic thiocyanates in the smokers' group are between 0.99-3.34 mg % with a mean 2.09 ± 0.58, while in non-smokers' group the values are between 1.08-3.12 mg % with the mean value 1.64

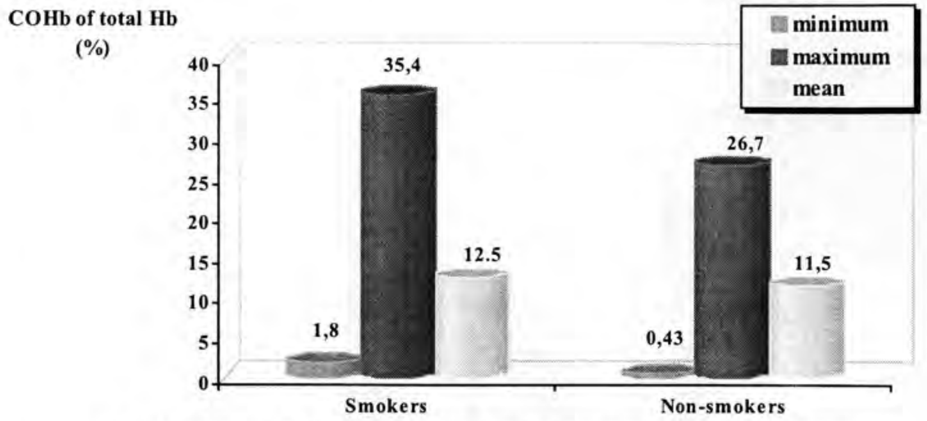


Fig. 1. Values of COHb in smokers in comparison with the control group

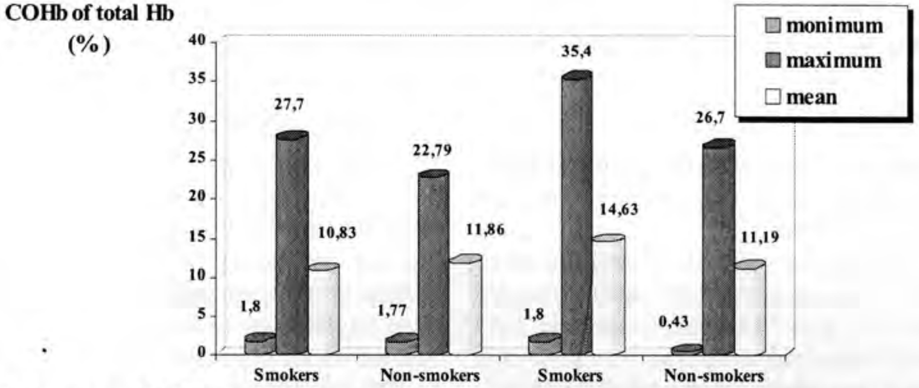


Fig. 2. Variation of COHb in smokers related to the control group according to the age categories

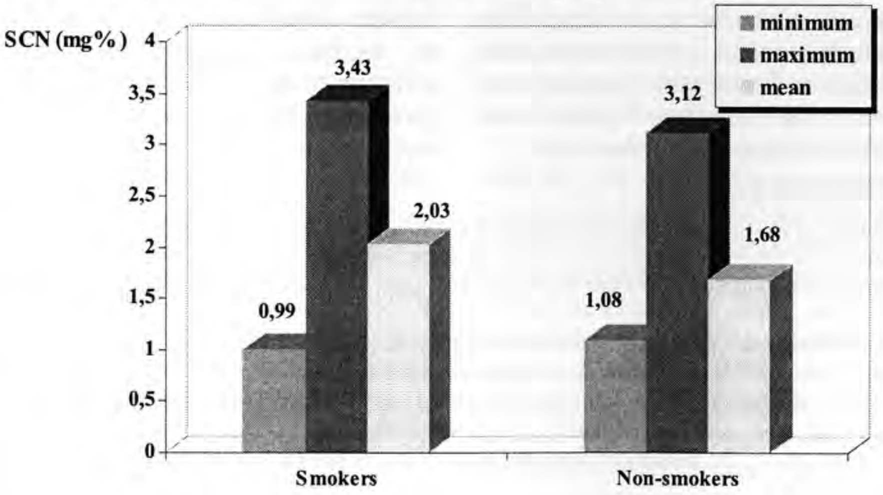


Fig. 3. The values of the plasmatic thiocyanates in smokers in comparison with the control group

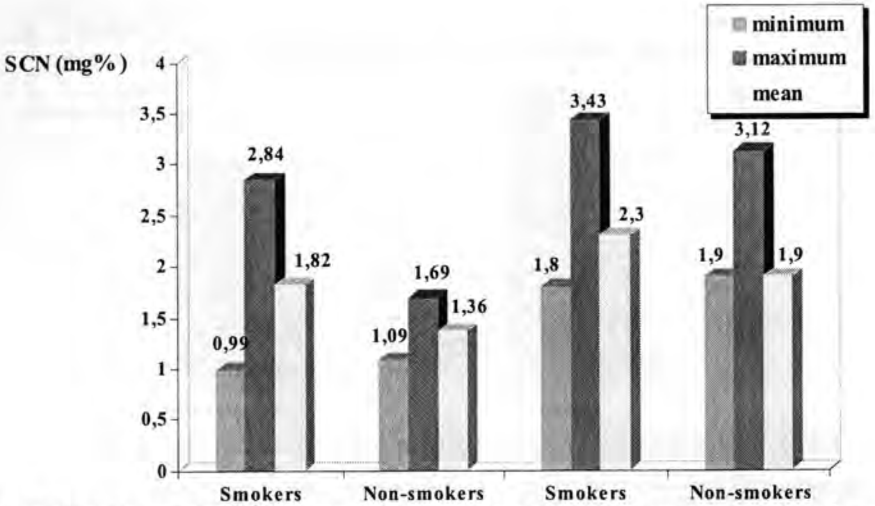


Fig. 4. Variation of plasmatic thiocyanates in smokers in comparison with the control group according to the age categories

± 0.62 (fig. 3). The increasing of the mean value of plasmatic thiocyanates in smokers is less significant.

To the 20-35 years old group, the mean values of plasmatic thiocyanates increases from 1.36 ± 0.22 in non-smokers to 1.82 ± 0.50 in smokers; the increasing is statistically significant ($p < 0.05$) (fig.4).

There are considered normal values of the plasmatic thiocyanates until 2 mg % in non-smokers and until 3 mg % in smokers.

Our results show a correlation between the values of the plasmatic thiocyanates and the number of cigarettes smoked daily.

CONCLUSION

After the analysis of the results, we observe that the differences of COHb between the smokers' and the control groups are not statistically significant, while the variation of the plasmatic thiocyanates is more significant and it is related to the number of the cigarettes smoked daily.

The results of our experiment suggest a possible influence of some factors on the studied biotoxicological indicators, such as: the passive smoking, the atmospheric pollution in the urbane environments, the presence of the chemical noxa at the work place.

REFERENCES

1. Cotrău M. et al., Toxicologie, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1991.
2. Gambaro V., Lodi F., Marozzi E., Derivati tossici della hemoglobina, in: *Il Laboratorio de Farmacología e Tossicologia Clinica*, Ferara S.D. eds., C.G. Ed. Med Scient, Torino, 1989, 571-601.
3. Pre J., Markers for Smocking, *Pathol Biol*, 1992, 40 (10), 1015-1021.
4. Proca M., Butnaru E., Agoroaei L., Lucrări practice de toxicologie, I, Lito U.M.F., Iaşi, 1994.
5. Scherer G., Richter E., Biomonitoring Exposure to Enviromental Tobacco Smoke (ETS) a Critical Reappraisal, *Hum Exp Toxicol*, 1997, 16 (8), 449-459.
6. Trédaniel J. et al., Le risque carcinogenetic au tabagisme passif, *Le Concours medical*, 1997, 119 (31), 2313-2314.
7. Wang H. et al., The Relationship Between New Stroke Onset Serum Thiocyanate as an Indicator to Cigarette Smoking, *Epidemiol*, 2001, 11 (5), 233-237.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

MORBIDITATE ŞI MORTALITATE PRIN ACCIDENTE RUTIERE ÎN JUDEŢUL VRANCEA

Odetta Duma
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa " Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică şi Management

ROAD ACCIDENTS MORBIDITY AND MORTALITY IN DISTRICT OF VRANCEA (Abstract): Nowadays, road accidents represent an important cause of morbidity and mortality. The present paper is a descriptive study of the most important factors involved in road accidents appearance from the district of Vrancea, in year 2001 and assesses the gravity of premature deaths using potential years of lost life (PYLL). In this district, the level of PYLL due to road accidents in male is significant higher in comparison with female (964 and respectively 408), these data being in concordance with PYLL of the entire country. The most frequent causes involved in road accidents are related to human factor and less to vehicle or road conditions. This category of trauma and deaths may be entirely prevented through educational, law, control or technical measures and using descriptive epidemiological data regarding road traffic. **Key words**: ROAD ACCIDENTS, POTENTIAL YEARS OF LOST LIFE (PYLL), PREMATURE DEATHS, PREVENTION

Conform Raportului Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii pentru anul 2000, pe glob s-au înregistrat peste 5 milioane decese datorate accidentelor şi traumatismelor, reprezentând a patra cauză de mortalitate după bolile cardiovasculare, bolile infecto-parazitare şi cancer (1).

Povara accidentelor şi traumatismelor evaluată prin DALY (Disability Adjusted Life Years sau anii de viaţă potenţiali ajustaţi pentru incapacitate) se ridică pe plan mondial la 182,5 milioane ani pierduţi datorită decesului prematur şi incapacităţii. Acest fapt este îngrijorător deoarece în ierarhia DALY, accidentele şi traumatismele se plasează pe locul II, după bolile infecto-parazitare, cu o pondere de 12,4%. Între cele două sexe s-au înregistrat diferenţe semnificative, bărbaţii fiind cei mai afectaţi de accidente (15,5 la 100 DALY) comparativ cu femeile (9 la 100 DALY) (1,2).

Din grupul mai mare al accidentelor şi traumatismelor, cele rutiere reprezintă o categorie care adeseori este analizată distinct. La ora actuală în lume circulă peste 350 milioane de automobile. Astfel, inevitabil au crescut accidentele şi implicit consecinţele lor. Conform statisticilor OMS, în anul 2000 s-au înregistrat 1260000 decese datorate accidentelor rutiere, din care 931000 la sexul masculin.

Se estimează că automobilul de-a lungul existenţei sale a provocat moartea a peste 35 milioane oameni (3). O serie de studii au evidenţiat că în raport cu distanţa parcursă, automobilul produce un număr semnificativ mai mare de decese decât cele datorate accidentelor de tren sau avion. Astfel, la un miliard de km parcurşi îşi pierd viaţa în accidente de circulaţie aproximativ 45-50 persoane, în timp ce pe aceeaşi distanţă decedează în accidente aeriene numai 6,7 - 7,9 persoane, iar în cele feroviare doar 0,9 - 1 persoane (4,5).

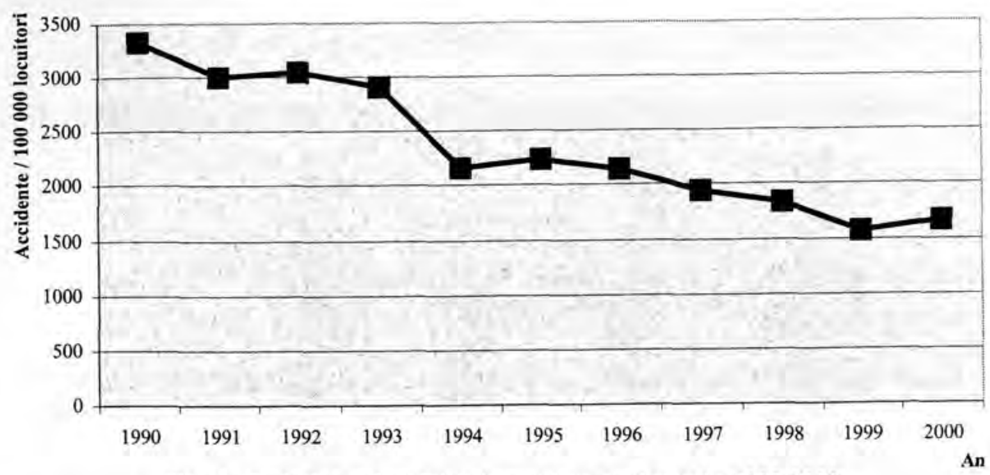


Fig. 1. Evoluţia morbidităţii prin accidente în România, 1990-2000

În ţara noastră, morbiditatea prin accidente şi traumatisme are o tendinţă de scădere de la 3328 la 10^5 locuitori în 1990 la aproximativ jumătate după un interval de 10 ani (fig. 1).

Cu toate acestea, accidentele şi traumatismele rămân în România o problemă majoră de sănătate publică deoarece reprezintă :

- a patra cauză de deces după bolile aparatului circulator, tumori şi bolile respiratorii ;
- a doua cauză de incapacitate temporară de muncă (13,6% din structura ITM) ;
- prima cauză de deces prematur PYLL (potential years of lost life) la sexul masculin ;
- locul IV la anii de viaţă potenţiali ajustaţi pentru incapacitate (DALY) ;
- 6-7% din totalul bolnavilor spitalizaţi (6,7).

MATERIAL ŞI METODE

Lucrarea reprezintă un studiu descriptiv privind implicarea diferiţilor factori în apariţia accidentelor rutiere din judeţul Vrancea în anul 2001 şi consecinţele generate de acestea. Sursele de date pentru realizarea studiului au fost :

- procesele verbale întocmite în cazul accidentelor uşoare şi grave de către serviciul circulaţie al Inspectoratului judeţean de poliţie Vrancea ;
- datele existente la Centrul de Calcul şi Statistică Sanitară al Ministerului Sănătăţii şi Familiei ;
- foile medico-legale pentru cazurile de deces.

Baza de date a fost alcătuită în program EXCEL, iar analiza statistică în EPI INFO 6.

În epidemiologia descriptivă a cauzelor de îmbolnăviri şi deces datorită accidentelor rutiere din judeţul Vrancea, au fost utilizaţi :

- indicatori de intensitate la care baza de raportare a fost populaţia judeţului sau numărul total de accidente înregistrat ;
- indicatori de structură ;
- anii potenţiali de viaţă pierduţi (APVP).

Calcularea APVP s-a bazat pe următoarea formulă :

$$\text{APVP} = \sum d_i(65 - a_i),$$

unde :

d_i = numărul de decese în cadrul grupei de vârstă „i" (s-au ales grupe decenale)

a_i = centrul de clasă pentru vârsta „i"

65 a fost considerată pentru România limita realistă a deceselor premature, ţinând cont de durata medie de viaţă actuală din ţara noastră (8,9). Conceptul APVP a permis stabilirea diferenţelor privind decesul prematur la femei şi bărbaţi.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În cursul anului 2001 pe teritoriul judeţului Vrancea s-au înregistrat 235 accidente uşoare soldate cu 296 răniţi uşor şi 135 accidente grave în urma cărora 55 de persoane au decedat şi alte 100 au fost rănite grav.

Transformând aceste date în indicatori, s-a obţinut o imagine mai sugestivă a accidentelor rutiere în judeţul Vrancea comparativ cu media pe ţară. Astfel, raportat la populaţia judeţului, în cursul anului 2001, s-au înregistrat 110,1 accidente la 100000 locuitori, faţă de 316 la nivel naţional. La 1000 de accidente în Vrancea au existat 1070,2 răniţi, depăşind vizibil media pe ţară de 850. Aceeaşi situaţie defavorabilă se constată şi pentru rata de mortalitate (14,05 decese la 100000 locuitori în Vrancea, 12,7 decese la 100000 locuitori pe întreaga ţară). Atât accidentele uşoare cât şi cele grave au avut drept cauză principală imprudenţa pietonilor (tab. I).

Acest fapt a fost constatat şi la analiza accidentelor pe întreaga ţară, implicarea pietonilor în producerea accidentelor fiind o dovadă a gradului de indisciplină şi a lipsei de educaţie rutieră (3). În acelaşi timp nu trebuie neglijate deficienţele în conducerea auto vehiculelor cum ar fi neatenţia, viteza excesivă, neacordarea priorităţii, virajele şi depăşirile neregulamentare care împreună au cauzat cea mai mare parte a accidentelor.

O observaţie interesantă ar fi aceea că omul fie că este şofer sau pieton este implicat în producerea majorităţii covârşitoare a accidentelor şi astfel, cu cât populaţia este mai educată, numărul şi gravitatea accidentelor vor fi mai reduse.

În funcţie de locul de producere a accidentului, s-a constatat că cele mai multe cazuri cu leziuni traumatice au apărut în mediul rural, în timp ce decesele cele mai numeroase s-au produs în oraş (fig.2).

Evoluţia evenimentelor rutiere pe intervale de timp ale zilei a arătat că numărul crescut de accidente s-a înregistrat seara şi în prima parte a nopţii, sugerând oboseala ca verigă iniţială pentru alte cauze cert dovedite ca de pildă imprudenţa, neatenţia în conducere sau neacordarea priorităţii (fig. 3).

Morbiditatea prin accidente determină costuri medicale considerabile, dar şi costuri socio-economice mari prin invaliditate şi incapacitate. Consecinţa în plan demografic a evenimentelor rutiere grave este mortalitatea care poate fi analizată nu numai sub forma indicatorilor de intensitate (la 100000 locuitori) ci şi a deceselor premature sau a anilor potenţiali de viaţă pierduţi (APVP).

Teoretic, accidentele în totalitate intră în categoria afecţiunilor prevenibile şi cu

TABELUL I

Principalele cauze ale accidentelor rutiere din judeţul Vrancea şi consecinţele acestora

Cauza	Accidente uşoare	Răniţi uşor	Accidente grave	Decese	Răniţi grav
1. Imprudenţa pietonilor	64	64	44	17	27
2. Neatenţie în conducere	45	59	29	14	26
3. Viteza excesivă	43	58	18	9	14
4. Neacordarea priorităţii	29	40	14	4	12
5. Viraj neregulamentar	15	15	-	-	-
6. Depăşiri neregulamentare	10	12	3	1	2
7. Defecţiuni autovehicul	5	6	1	-	1

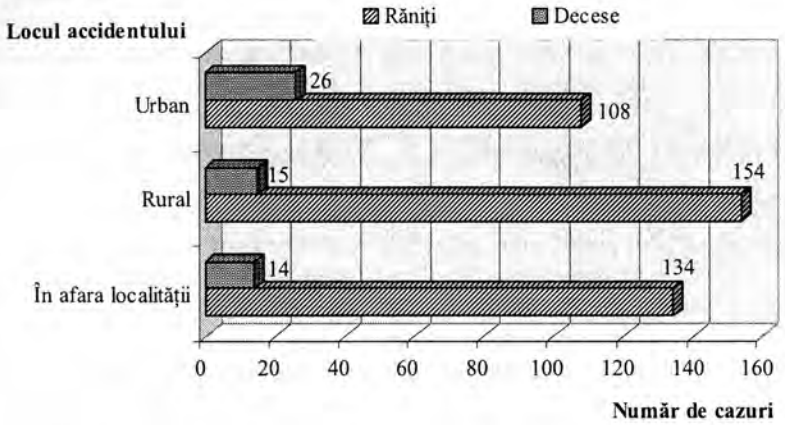


Fig. 2. Distribuţia victimelor după locul de producere a accidentului

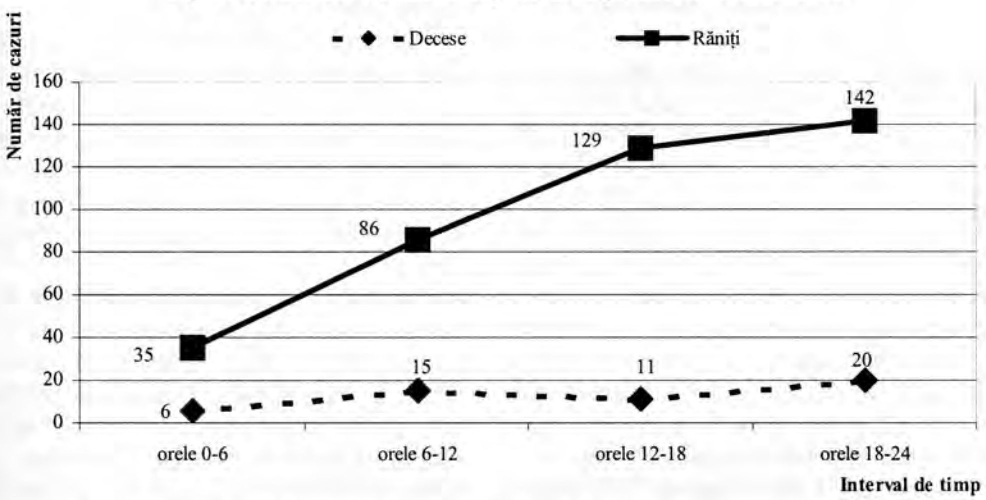


Fig. 3. Distribuţia deceselor şi a traumatismelor după ora producerii accidentului

cât decesul survine la o vârstă mai tânără, cu atât nivelul APVP este mai mare.

În judeţul Vrancea, din cele 55 de decese înregistrate în cursul anului 2001 ca urmare a accidentelor, 36 au fost la sexul masculin. S-au calculat APVP în funcţie de vârsta fiecărei persoane decedate şi s-au obţinut următoarele valori : 964 la bărbaţi şi 408 la femei.

Vrancea face parte din judeţele defavorizate sub aspectul decesului prematur la sexul masculin, deci cu o pierdere semnificativă pentru APVP. Acest fapt este întreţinut şi de accidentele rutiere. La nivel naţional accidentele sunt prima cauză de deces prematur la sexul masculin (28,7% din APVP). În judeţul Vrancea, ca dealtfel în întreaga ţară, evenimentele rutiere au cauzat o pierdere semnificativ mai mare de ani de viaţă potenţială la sexul masculin comparativ cu sexul feminin (8).

Decesele şi leziunile traumatice prin accidente au cauze exclusiv externe ca de pildă stilul de viaţă, calitatea autoturismului sau a drumului şi pentru care există posibilităţi de prevenire (10).

Pornind de la măsuri legislative, tehnologice, iniţiative educaţionale şi ajungând în final la sporirea grijii personale şi a gradului de conştientizare a riscurilor, se poate realiza o prevenţie primară eficace a accidentelor. Dintre acestea, factorul educaţional este cel mai important, dar şi cel mai dificil de implementat (11).

Rolul medicului şi al personalului paramedical este minor în prevenţia primară, intervenţia majoră a acestora în cadrul primului ajutor şi al asistenţei de urgenţă fiind specifică etapei de prevenţie secundară.

Cu toate acestea, datele de epidemiologie descriptivă a accidentelor rutiere pot constitui un instrument deosebit de util oferit de medici în iniţierea de măsuri menite a preveni acest flagel al lumii moderne.

CONCLUZII

1. Lucrarea atrage atenţia asupra accidentelor de circulaţie drept cauză de morbiditate şi mortalitate în judeţul Vrancea, în anul 2001.

2. Incidenţa a fost de 110,1 accidente la 100000 locuitori, iar mortalitatea de 14,05 decese la 100000 locuitori, ilustrând pentru cel de-al doilea indicator o situaţie nefavorabilă în comparaţie cu media pe ţară.

3. Cauzele mai frecvent implicate în evenimentele rutiere au fost : imprudenţa pietonilor, neatenţie în conducere, viteza excesivă şi neacordarea priorităţii, conducând la ideea că factorul uman, prin stilul de viaţă adoptat este definitoriu pentru accidente şi mult mai puţin starea tehnică a vehiculului.

4. În cursul anului 2001 s-au înregistrat 55 decese prin accidente, din care 36 la sexul masculin, determinând 964 APVP la bărbaţi şi 408 la femei. Evaluarea deceselor premature prin APVP poate constitui o metodă de identificare a problemelor de sănătate şi a strategiilor de intervenţie la nivel naţional şi local.

5. Datorită caracterului evitabil al accidentelor rutiere, datele de epidemiologie descriptivă pot constitui baza de plecare în iniţierea de măsuri cu caracter preventiv.

BIBLIOGRAFIE

1. *** *World Health Statistics 2000*, WHO, 2001.
2. Murray C.J.L., Quantifying the burden of disease : the technical basis for disability - adjusted life years, *Bull WHO*, 1998, 72 (3), 429-443.
3. Dinulescu I., Barbu D., Bica F., Accidentul rutier - un flagel al lumii moderne, *Viaţa Medicală*, 1999, 27 (11), 1-2.
4. Scripcariu Gh., Pirozynski T., *Relaţia om-vehicul-stradă* ; Ed. Junimea, Iaşi, 1983.
5. Măgureanu S., *Aspecte medico-sociale ale accidentului rutier*, Ed. Sport-Turism, Bucureşti, 1987.
6. *** *Anuar de statistică sanitară 2001*, CCSS, Min. Sănătăţii, Bucureşti.
7. Marcu A., Vitcu L., Rădulescu S., Anii potenţiali de viaţă ajustaţi pentru incapacitate (DALY) - criteriu de identificare a problemelor de sănătate la nivel de judeţ, *Managementul în sănătate*, 2000, 3, 21-24.
8. Marcu Gr.M., Marcu A., Inegalităţi în decesul prematur între femei şi bărbaţi ; *Managementul în sănătate*, 2000, 1, 8-10.
9. Blane D., Drever F. : Inequality among men standardized years of potential life lost, 1970-1990, *BMJ*, 1998, 37, 255-260.
10. Zarcovic G., Enăchescu D. : Caracteristicile stării de sănătate în România, in : *Probleme privind politicile de sănătate în ţările Europei centrale şi de răsărit – evoluţia recentă şi perspectivele sistemului de sănătate în România*, Ed. InfoMedica, Bucureşti, 1998, 31-76.
11. ***, *OMS Rapport sur la santé dans le monde 2000 : pour un systeme de santé plus performant*, OMS, Geneve, 2000.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

NIVELUL COGNITIV ŞI COMPORTAMENTAL PRIVIND EDUCAŢIA PENTRU SĂNĂTATE NUTRIŢIONALĂ LA UN LOT DE PĂRINŢI

L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu, C.B. Mihăilă, Iolanda Foia
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Departamentul de Medicină Preventivă

COGNITIVE LEVEL AND BEHAVIOUR IN NUTRITIONAL HEALTH EDUCATION IN A GROUP OF PARENTS (Abstract): In the last years, the education for health developed itself rapidly, due to the close relationship between scientific development and social life dinamics. The relation between the cognitive level, behaviour and nutrition was assessed in a group of parents with children 9 to 12 years of age. The majority of the parents, and also of children, have an adequate cognitive level, knowing very well the basic principles of a sanogenic diet. Many parents give as their information source the mass-media, and especially the television. the education for nutritional health must be reconsidered, in order to have a greater impact in preserving the health status of the individual. **Key words**: NUTRITION, COGNITIVE LEVEL, BEHAVIOUR, EDUCATION

În ultimul deceniu educaţia pentru sănătate ca şi educaţia în ansamblul ei cunoaşte o mare dezvoltare, ca urmare a interdependenţei dintre uriaşul avânt tehnico-ştiinţific şi dinamica vieţii sociale. Transformările multiple şi complexe ale mediului de viaţă şi de muncă au determinat apariţia unor cerinţe noi în domeniul sănătăţii publice. De aceea pe plan internaţional se remarcă o preocupare intensă pentru orientarea preocupărilor de sănătate publică spre acţiuni privind cunoaşterea, menţinerea şi promovarea sănătăţii, creşterea rezistenţei generale a organismului şi adaptarea la cerinţele vieţii moderne (2).

Educaţia pentru sănătate oro-dentară este o componentă a educaţiei permanente care are rolul de a contribui la crearea unor modele cultural-sanitare menite să formeze pe de o parte o opinie privind necesitatea aplicării metodelor de prevenţie a afecţiunilor oro-dentare şi pe de altă parte să favorizeze adoptarea unui comportament sanogen atât la nivelul individului cât şi al comunităţii (3). În acest sens, scopul declarat al educaţiei pentru sănătate este reprezentat de ameliorarea stării de sănătate a populaţiei (1).

Structura actuală a patologiei oro-dentare, morbiditatea ridicată determinată de afecţiunile stomatologice impun reconsiderarea importanţei acestora şi introducerea unor noi strategii de abordare a problemelor prioritare de sănătate publică în domeniul stomatologiei (preventive şi curative) şi a programelor de promovare a sănătăţii nutriţionale şi a celei oro-dentare (2,3,4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Investigaţiile privind nivelul cognitiv al părinţilor s-au efectuat cu scopul de a cunoaşte nivelul de cultură sanitară în domeniul nutriţiei sanogene şi nesanogene şi a impactului asupra sănătăţii oro-dentare a copiilor şcolari. Aceste informaţii sunt utile pentru implementarea unui program de educaţie nutriţională a familiilor cu copii şcolari şi de prevenire şi combatere a afecţiunilor oro-dentare.

Evaluarea nivelului de cunoştinţe şi a celui comportamental s-a realizat apelând la două metode: metoda chestionarului şi a interviului.

Pentru analiza datelor s-au utilizat metode statistice, care pot asigura evaluarea corectă şi cunoaşterea deplină a fenomenelor studiate.

În studiul privind implicarea părinţilor în formarea comportamentelor nutriţionale sanogene şi în rezolvarea problemelor de sănătate oro-dentare a copiilor lor s-au administrat 45 de chestionare, la un lot de părinţi care au copii în clasele a III-a şi a VI-a la Şcoala nr. 37 „Mitropolit Dosoftei" din municipiul Iaşi. Chestionarul a cuprins 23 de întrebări; evaluarea calităţii răspunsurilor s-a realizat cu ajutorul scalelor de apreciere stabilite pentru fiecare întrebare în parte.

În vederea unei analize statistice detaliate a calităţii răspunsurilor, întrebările chestionarului au fost împărţite - pe baza problematicii lor - în mai multe domenii.

· *Pentru evaluarea nivelului cognitiv* privind alimentele sanogene şi nesanogene şi impactul acestora asupra sănătăţii oro-dentare s-au formulat întrebări care să permită evaluarea nivelului cognitiv privind dieta sanogenă şi dieta nesanogenă.

· *Pentru evaluarea comportamentului nutriţional* s-a urmărit frecvenţa de utilizare a alimentelor sanogene şi nesanogene în familiile luate în studiu.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Stabilirea nivelului cognitiv privind alimentaţia şi a impactului acesteia asupra sănătăţii oro-dentare a şcolarilor s-a realizat pe baza unui set de 12 întrebări, evaluarea răspunsurilor făcându-se separat pentru dieta nesanogenă şi sanogenă.

Analiza răspunsurilor la întrebările privind *dieta nesanogenă* a relevat că un număr de 29 părinţi (64,4% din totalul lotului) au informaţii corecte despre alimentele dăunătoare sănătăţii oro-dentare; 10 părinţi (22,2%) nu au un minimum de informaţii privind nutriţia nesanogenă şi 6 părinţi (13,3%) au informaţii incomplete şi eronate despre alimentele dăunătoare sănătăţii oro-dentare.

În ceea ce priveşte *dieta sanogenă*, s-a constatat că un număr de 29 părinţi (64,4%) au informaţii corecte, suficiente, privind nutriţia sanogenă şi impactul acesteia asupra stării de sănătate oro-dentare a şcolarilor; 9 părinţi (20%) au unele informaţii despre nutriţia sanogenă şi 7 părinţi (15,6%) au un nivel cognitiv minim despre alimentele sanogene.

Comportamentul nutriţional al familiilor din care provin copiii şcolari s-a apreciat în funcţie de frecvenţa de utilizare a principalelor alimente. S-a apreciat separat frecvenţa de consum a alimentelor nesanogene (în număr de 12) - tab. I - şi a celor sanogene (în număr de 4) - tab. II.

În lotul de şcolari luat în studiu (45 de subiecţi), analiza comparativă a nivelului cognitiv privind dieta sanogenă şi dieta nesanogenă a arătat că:

- 86,1% din totalul şcolariilor de clasa a III-a, de sex masculin au răspuns corect la întrebările din acest set, faţă de numai 52,1% din totalul şcolarilor de acelaşi sex din clasa a VI-a;
- 79,5% dintre elevele din clasa a III-a au răspuns corect, faţă de numai 46,2% din totalul elevelor din clasa a VI-a.

TABELUL I

Consumul alimentelor nesanogene la şcolarii de 9 - 12 ani

Alimentul	Rareori/ niciodată	Câteodată	De mai multe ori/săptămână	O dată/ zi	De 2 ori /zi	De mai mult de 2 ori/zi
	%					
Lapte cu zahăr	17,8	40,0	15,6	20,0	-	-
Băuturi răcoritoare	2,2	31,1	35,6	-	-	22,2
Băuturi dulci (siropuri, nectar)	31,1	33,3	13,3	2,2	4,4	4,4
Mic dejun îndulcit	17,8	26,7	-	26,7	-	4,4
Caramele	15,6	37,8	13,3	-	-	8,9
Ciocolată	15,6	42,2	20	8,9	-	2,2
Gumă de mestecat cu zahăr	33,3	28,9	11,1	13,3	-	-
Prăjituri, dulciuri de patiserie	6,7	55,6	8,9	6,7	-	4,4
Biscuiţi	11,1	17,8	20,0	13,3	6,7	17,8
Pâine	-	-	17,7	11,1	4,4	60
Îngheţată	15,6	35,6	31,1	-	-	4,4
Gem	11,1	31,1	13,5	22,2	2,2	4,4
Stafide	53,3	33,3	-	-	-	-
Fulgi de cartofi	31,1	35,6	20,0	2,2	-	-

TABELUL II

Consumul alimentelor sanogene la şcolarii de 9 - 12 ani

Alimentul	Rareori / niciodată	Câteodată	De mai multe ori/săptămână	O dată/zi	De mai mult de 2 ori/zi	De 2 ori /zi
Iaurt	-	28,9%	28,9%	24,4%	8,9%	-
Lapte neîndulcit	-	24,4%	17,8%	22,2%	17,8%	-
Fructe	-	17,8%	35,6%	17,8%	17,8%	-
Ouă	-	15,6%	37,8%	35,6%	-	-

TABELUL III

Compararea nivelului de cunoştinţe corect însuşite de către şcolari privind dieta sanogenă şi dieta nesanogenă

Număr şcolari intervievaţi	Nivelul de cunoştinţe corect însuşite privind dieta sanogenă şi dieta nesanogenă	
	Clasa a III-a	Clasa a VI-a
24 de sex feminin	79,5%	46,2%
21 de sex masculin	86,1%	52,1%
45 total	82,5%	49%

Nivelul de cunoştinţe corecte la întreg lotul studiat este de 82,5% (mai mare la clasa a III-a, faţă de clasa a VI-a, la care este de numai 49%) (tab. III).

Analiza comparativă a nivelului cognitiv al părinţilor şi al copiilor lor relevă o concordanţă de 78%. Numai 22% din copii şcolari luaţi în studiu au un nivel cognitiv superior familiilor din care provin, aspect pozitiv atribuit educaţiei nutriţionale oferite de instrucţia şcolară.

CONCLUZII

Din analiza comparativă a nivelului cognitiv nutriţional şi stomatologic, a comportamentului alimentar al părinţilor şi a impactului familiei în formarea comportamentelor sanogene şi rezolvarea problemelor de sănătate oro-dentară a copiilor şcolari s-au desprins următoarele concluzii :

- s-a constatat, atât la părinţi cât şi la copiii şcolari, o bună cunoaştere privind alimentele sanogene şi nesanogene şi a influenţei acestora asupra sănătăţii oro-dentare ;
- în ceea ce priveşte frecvenţa de consum a alimentelor sanogene s-a constatat un comportament nutriţional sanogen în majoritatea familiilor din care provin copiii şcolari ;
- noţiunile despre sănătatea nutriţională şi cea oro-dentară sunt preluate de părinţi din diverse surse de informaţii, cea mai accesibilă fiind televiziunea ;
- opinia părinţilor este că sănătatea oro-dentară a şcolarilor trebuie să fie în egală măsură o preocupare a familiei, a educatorilor şi a profesioniştilor nutriţionişti şi stomatologi.

Plecând de la rezultatele obţinute şi de la concluziile relevate de acest studiu, putem afirma că, statutul educaţiei pentru sănătate nutriţională trebuie reconsiderat, pentru ca aceasta să devină un instrument de bază al asigurării sănătăţii oro-dentare a populaţiei, o formă de asistenţă medicală a populaţiei, prin utilizarea şi exploatarea raţională a imenselor posibilităţi pe care le oferă. Această disciplină ştiinţifică trebuie să devină, într-o mai mare măsură, un instrument de bază al sănătăţii publice printr-o utilizare eficientă şi sistematică a demersului educativ-sanitar, relevându-se în acest scop tehnicile, mijloacele şi metodele apte a asigura dezvoltarea unei conduite preventive, sanogene, conştiente şi responsabile pentru realizarea idealului de sănătate generală şi oro-dentară atât la nivel individual cât şi comunitar.

BIBLIOGRAFIE

1. Arnold C.G., Ladipo P. et al., New concepts for nutrition education in an era of welfare reform, *J Nutr Educ*, 2001, 33 (6), 341-346.
2. Backman D.R., Haddad E.H., Lee J.W., Johnston P.K., Hodgkin G.E., Psychosocial predictors of healthful dietary behavior in adolescents, *J Nutr Educ Behav*, 2002, 34 (4), 184-192.
3. Devadas R.P., Activating the community for nutritional improvement, *Food Nutr Bull*, 2002, 23 (2), 119-132.
4. Flanagan N., Waltz-Hill M., Lewis N.M., Eskridge K., Computer-assisted nutrition education, *J Am Diet Assoc*, 2002, 102 (12), 1751.
5. Molaison E.F., Stages of change in clinical nutrition practice, *Nutr Clin Care*, 2002, 5 (5), 251-257.
6. Wehling Weepie A.K., McCarthy A.M., A healthy lifestyle program : promoting child health in schools, *J Sch Nurs*, 2002, 8 (6), 322-328.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

STUDIU PRECLINIC ASUPRA UNUI PURTĂTOR MAGNETIC TIP FEROFLUID

O. Bredeţean[1], Al.D. Ciochină[2], Gh. Iacob[3],
Cristina-Daniela Dimitriu[1], S. Teleman[4], P.D. Popa[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
[1] Disciplina de Farmacologie, Toxicologie şi Farmacologie Clinică
[2] Disciplina de Fiziologie
[3] Disciplina de Electrotehnică
Facultatea de Medicină
[4] Disciplina de Morfopatologie
[5] Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică Tehnică - IFT Iaşi

PRECLINICAL ASSAY ON A MAGNETIC CARRIER TYPE FERROFLUID (Abstract). The aim of the study was to determine the acute toxicity and the antimicrobial actions of an original magnetic carrier, type ferrofluid. The hydrophilic ferrofluid was prepared by covering the Fe_3O_4 nannoparticles with ammoniumoleate. The absolute amount of iron was of 40 mg/ml ferrofluid. *Methods.* Acute toxicity was evaluated on five groups of Swiss male mice, after a single intraperitoneal administration of 1, 0.75, 0.5, 0.25 and 0.125 ml dose of pure ferrofluid/ 100 g body weight (b.w.), using step-level toxicity method. The study groups of mice were follow-up for 10 days. We did not use the same volume of solution for all the study groups because we were concerned about not to modify the behavior of the ferrofluid (but for each group we used the same volume of solution). The tasks of this part of the study were: 1) the record of the mice death in the first 10 days after intraperitoneal administration of ferrofluid; 2) the behavior of the animal subjects; 3) the morphopathologic examination of kidney, lung, heart, liver and peritoneum samples from the death mice and from the after ten days survivors which were sacrificed. We also investigated the possible antibacterial actions of the ferrofluid on *E.coli spp., Klebsiella spp., Staphylococcus aureus Streptococcus group D.*, in the second part of the study, using standard lab kit. The validation of the results was performed using controls for *E.colli* and *Staphylococcus aureus. Results.* The death of the mice was registered between 24 and finished after 96 hours. The maximum tolerated dose (MTD), was of 0.25 ml (10 mg iron/100 g b.w.) and the lethal dose hundred percent (LD_{100}) was of 0.75 ml/ (30 mg iron/100 b.w.). In our study we did not determined any kind of antibacterial action of the ferrofluid. *Conclusions* 1) LD_{100}, in our study, was of 30 mg iron/100 g b.w., and DMT of 10 mg iron/100 g b.w. 2) The death of the mice may be due to toxic aggression of ammonium ions released, *in vivo,* from the ammoniumoleate coverage of magnetite nannoparticles. 3) There were no *in vitro* antibacterial actions for this ferrofluid. **Key words**: MAGNETIC CARRIER, MCTs, FERROFLUID, ACUTE TOXICITY, ANTIMICROBIAL ACTION

Metoda „purtătorului magnetic" (PM) este un procedeu prin care se face posibilă acţiunea unui câmp magnetic asupra entităţilor cu caracter nemagnetic (5,6,7,11). În esenţă, această metoda constă în cuplarea selectivă a unor substanţe biologic active, celule şi componente subcelulare, microorganisme, antigene şi anticorpi etc. („specie ţintă") de o microparticulă cu moment magnetic mare („purtătorul") şi separarea, dirijarea sau fixarea prin sisteme magnetice a complexelor astfel formate (11,12,18).

În prezent există mai multe categorii de purtători: nanoparticule magnetice, microsfere magnetice, particule fier-carbon, lipozomi magnetici (magnetolipozomi) şi fluide magnetice (ferofluide) (3,4,6,11,14,15,16) .

Ferofluidul este un sistem coloidal stabil, care se comportă în câmp magnetostatic ca un lichid newtonian omogen (1,2). Ferofluidele se obţin prin nanotehnologii şi, de regulă, au în alcătuire nanoparticule magnetice şi un stabilizant, ambele dispersate într-un solvent lipo- sau hidrofil. Utilizat ca purtător de substanţe biologic active, ferofluidul prezintă două avantaje faţă de purtătorii magnetici dispersaţi în lichid: are o capacitate mai mare de înglobare şi o stabilitate mai bună *in vivo* (1,2,7,16,18).

Utilitatea pentru clinica umană a purtătorilor magnetici, incluzând şi ferofluidele, a început să fie analizată încă din anii 1986-1987; până în prezent s-au acumulat un număr semnificativ de date cu privire la potenţialul acestei maniere neconvenţionale de terapie (chimio şi radioterapie locoregională, hipertermie etc.) (1,2,4,7,8,10,13,16, 18).

Scopul studiului nostru a fost de a determina toxicitatea acută şi eventualele acţiuni antimicrobiene ale unui ferofluid original realizat de un colectiv de la Institutul de Fizică Tehnică Iaşi (IFT). Datele despre procedeul de preparare şi comportamentul *in vitro* al ferofluidului au fost comunicate şi sunt în curs de publicare.

MATERIAL ŞI METODĂ

I. Toxicitatea acută

S-a evaluat toxicitatea acută după o singură administrare a ferofluidului, luând ca obiectiv numărul de animale moarte într-un interval de timp fix (1-10 zile). Conform reţetei de producere, ferofluidul a fost realizat prin acoperirea nanoparticulelor de magnetită cu oleat de amoniu, obţinându-se un compus hidrofil cu un conţinut de 40 g fier total/litru. Pentru determinarea toxicităţii acute am ales metoda palierelor de toxicitate (9,17). Ştiind că toxicitatea acută este supusă unor variaţii cronobiologice circadiene care, în funcţie de ora administrării pot atinge raportul 1/8 (17), injectarea dozelor de ferofluid a fost realizată la aceeaşi oră, respectiv 8:00 a.m. S-a utilizat o singură cale de administrare, calea intraperitoneală.

Testarea toxicităţii acute s-a realizat pe cinci loturi omogene de câte şase şoareci Swiss, masculi cu greutatea de 22 ± 2 g la care s-au administrat doze descrescătoare (în progresie aritmetică), de ferofluid, după cum urmează:

Lot 1 : 0,125 ml, echivalentul a 5 mg fier total/100 g greutate corporală
Lot 2 : 0,25 ml, echivalentul a 10 mg fier total/100 g greutate corporală
Lot 3 : 0,5 ml, echivalentul a 20 mg fier total/100 g greutate corporală
Lot 4 : 0,75 ml, echivalentul a 30 mg fier total/100 g greutate corporală
Lot 5 : 1 ml, echivalentul a 40 mg fier total/100 g greutate corporală

Menţionăm că nu au fost utilizate diluţii care să asigurare volume egale, pentru a evita riscul de modificare a calităţii ferofluidului; în cadrul fiecărui lot s-a administrat aceeaşi doză de fier total.

Studiul de toxicitate acută a urmărit următoarele aspecte:

- decesul animalelor în intervalul de timp de 1-10 zile după o singură doză administrată;
- comportamentul animalelor pe parcursul studiului după administrarea dozei de ferofluid;
- examenul anatomopatologic al probelor recoltate din ficat, rinichi, plămân, cord, splină şi peritoneu de la animalele decedate precum şi de la animalele care au supravieţuit şi care au fost sacrificate la sfârşitul intervalului stabilit.

II. Testarea acţiunilor antimicrobiene

Testarea a fost efectuată la Laboratorul de Microbiologie al Centrului Medical "Nicolina" din Iaşi (medic primar dr. L. Lunguleac).

Studiul a constat în practicarea antibiogramei difuzimetrice utilizând trusele de antibiotice standard la care s-a adăugat ferofluid şi diluţiile de 3/4, 1/2, 1/4, 1/8 ale acestuia pe următoarele tulpini bacteriene: *E. coli spp.*, *Klebsiella spp.*, Stafilococ auriu şi Streptococ grup D. Testele au fost validate de folosirea tulpinilor de control (pentru *E. colli* şi pentru Stafilococ auriu).

Mediile însămânţate pe plăcile de cultură au fost menţinute în condiţii standard de laborator. S-a urmărit dezvoltarea coloniilor microbiene în intervalul 24 -168 ore.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Decesul animalelor în intervalul de timp de 1-10 zile după doza administrată

Decesul animalelor a survenit cel mai devreme la 24 ore după administrarea ferofluidului şi cel mai târziu după 96 ore.

În urma studiului efectuat s-a stabilit că doza maximă tolerată (DMT) (doza cea mai mare de ferofluid la care supravieţuiesc toate animalele din lot) a fost de 0,25 ml ferofluid, echivalentul a 10 mg fier total/ 100g greutate (tab. I)

Doza cea mai mică de ferofluid la care au decedat toţi şoarecii din lot, (doza letală 100%, DL_{100}), a fost de 0,75 ml ferofluid, echivalentul a 30 mg fier total/100 g greutate (tab.I)

Doza letală 50% (DL_{50}) calculată conform formulei din tabelul I este de 13,4 mg fier total/100g greutate corporală.

2. Comportamentul animalelor

La şoarecii care au primit doze mai mari de 0,5 ml ferofluid s-a remarcat o profundă şi rapidă alterare a stării generale cu caractere comune: hipotermie, diminuarea până la abolire a reflexelor somatice, comă profundă (valabil în special pentru loturile 4 şi 5).

Şoarecii din lotul 3 au prezentat iniţial o simptomatologie mai atenuată dar tot cu manifestări de tip nervos central (hipotermie, hiporeactivitate, diminuarea accentuată a reflexelor somatice), care a evoluat ulterior spre comă şi deces (cinci din şase şoareci aparţinând lotului 3).

3. Examenul anatomopatologic

Examenul anatomopatologic efectuat din probe recoltate de la animalele decedate precum şi de la cele sacrificate la sfârşitul perioadei de observaţie a pus în evidenţă următoarele tipuri de leziuni :

TABELUL I

Doza maximă tolerată, doza letală 100% şi doza letală 50%

Doza administrată/ 100g greutate	**Lot 1 5 mg**	**Lot 2 10 mg**	**Lot 3 20 mg**	**Lot 4 30 mg**	**Lot 5 40 mg**
Nr. animale/lot	6	6	6	6	6
DECESE	0	0	1	6	6
a	5mg	10mg	10mg	10mg	10mg
b	0	0,5	3,5	6	
a x b	0	5	35	60	
$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(a \bullet b)}{n}$	a = *diferenţa între două doze succesive de substanţă administrată* b = *media numărului de animale moarte în două loturi succesive* n = *numărul animalelor dintr-un lot*				
unde :					

- la animalele din lotul 5 - stază în principalele organe : ficat, rinichi, plămân ;
- la animalele din lotul 4 : rinichi de stază, ficat de stază cu infiltrat inflamator redus în spaţiile porto-biliare, degenerescenţă granulo-vacuolară moderată, macrofage încărcate cu hemosiderină, cord fără modificări, epicard cu vase congestionate, infiltrat inflamator, posibil pigment de hemosiderină ;
- la animalele din lotul 3 : plămân şi cord fără modificări, rinichi de stază cu rare aspecte de degenerscenţă vacuolară a epiteliului tubular ;
- la animalele din lotul 2 : ficat cu degenerescenţă vacuolară, infiltrat inflamator în spaţiile porto-biliare, la suprafaţă siderofage, peritoneu cu depozite de hemosiderină
- animalele din lotul 1 nu au fost sacrificate.

Datele obţinute încadrează ferofluidul realizat la IFT Iaşi (luând ca referinţă cantitatea de fier total administrată), în limitele de toxicitate raportate de marea majoritate a cercetătorilor acestui domeniu (8,9,13,14, 16,18). Totuşi observaţiile clinice şi anatomopatologice au sugerat că agresiunea toxică a ferofluidului asupra animalelor de experienţă s-ar produce prin eliberarea, *in vivo,* a ionilor de amoniu din oleatul de amoniu ce acoperă particulele de magnetită (posibilă în urma contactului ferofluidului cu enzimele din mediul intern al organismului viu). Această ipoteză a fost verificată printr-o metodă calitativă, utilizând reactivul Nessler; în urma contactului cu plasma proaspătă reacţia a fost pozitivă de la diluţii de ferofluid foarte mici (1 : 128) cu intensificare pe măsură ce se scade diluţia. Sunt necesare studii suplimentare care să contureze mecanismul toxicităţii ferofluidului.

În ceea ce priveşte acţiunea antimicrobiană (sugerată de compoziţia stratului de acoperire al magnetitei - oleat de amoniu), nu s-a pus în evidenţă nici un fel de efect antibacterian legat de produsul de cercetat (ferofluid), indiferent de tulpina pe care s-a efectuat testarea şi indiferent de diluţiile de ferofluid folosite.

CONCLUZII

Doza letală 100% (DL_{100}) de ferofluid la şoareci Swiss, prin administrare intraperitoneală, a fost determinată ca fiind echivalentul a 30 mg fier total/100g greutate, doza maximă tolerată (DMT) echivalentul a 10 mg fier total/100g greutate iar DL_{50} echivalentul a 13,4 mg fier total/100g greutate.

Decesul animalelor poate fi rezultatul agresiunii toxice a ionilor de amoniu eliberaţi din oleatul de amoniu.

Comportamentul şi evoluţia clinică animalelor (aspect de encefalopatie portală), precum şi leziunile anatomo-patologice tardive (lotul 2 de şoareci), sugerează acest mecanism al toxicităţii.

În urma contactului ferofluidului cu plasma proaspătă *(in vitro)*, se eliberează ioni de amoniu identificabili de la diluţii foarte mari.

Ferofluidul studiat de noi nu are efecte bacteriostatice sau bactericide.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexiou Ch. et al., Therapeutic efficacy of ferrofluid bound anticancer agent, *Magnetohydrodynamics*, 2001, 37, 3, 318-322.
2. Allen L.M., Kent Th., Wolfe Ch., Ficco C., Johnson J., A Magnetically Targetable Drug Carrier for Paclitaxel, in : *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 481-494.

3. Babicova M., Sourivong P., Chorvat D., Babinec P., Laser triggered drug release from magnetoliposomes, *JMMM*, 1999, 194, 163-166.
4. Babincova M. et.al., Superparamagnetic gel as a novel material for electomagnetically induced hypertermia, *JMMM*, 2001, 225,1-2,109-112.
5. Bosnes M., Deggerdal A., Rian A., Korsnes L., Larsen F., Magnetic Separation in Molecular Biology in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 269-285.
6. Broomberg J., Gelinas S., Finch J.A., Xu Z., Review of Magnetic Carrier Technologies, *Magnetic and Electrical Separation*, 1998, 9, 169-188.
7. Goodwin S., Caryn Peterson, Hoh C., Bittner C., Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy, *JMMM*, 1999, 194, 132-139.
8. Hafeli U.O., Pauer G.J., Macklis R.M., Treatment of Mouse Tumors with Radioactive Magnetic Microspheres: Model for Intracavitary Radio-therapy, *Proc Intern Symp Control Rel Bioact Mater*, 1995, 22, 89-90.
9. Häfeli U.O., Pauer G.J., In vitro and vivo toxicity of magnetic microspheres, *JMMM*, 1999, 194, 76-82.
10. Hafeli U.O., Sweeney S.M., Beresford B.A., Humm J.T., Macklis R.M., Effective targeting of magnetic radioactive Y-90-microspheres to tumor cels by an externally applied magnetic field, *Nucl Med Biol*, 1995, 22, 147-155.
11. Iacob Gh., Bredeţean O., Ciochină Al.D., Modalităţi actuale de separare prin tehnici magnetice a compuşilor biologic activi, celulelor şi agenţilor patogeni, *Rev Med Chir*, 2001, 105, 1, 69-75.
12. Iacob Gh., Ciochină Al.D., Bredeţean O., High Gradient Magnetic Separation Ordered Matrices, *European Cells & Materials*, 2002, 3, Suppl 2, 167-169.
13. Jordan A. et.al., Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hypertermia, *JMMM*, 2001, 225, 1-2, 118-126.
14. Kuznetsov A.A. et.al., Ferro-carbon particles: Preparation and Clinical Applications, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 379-389.
15. Kuznetsov A.A., Filippov V.I., Alyautdin R.N., Torshina N.L., Kuznetsov O.A., Application of magnetic liposomes for magnetically guided transport of muscle relaxants and anti-cancer photodynamic drugs, *JMMM*, 225, 2001, 95-100.
16. Lubbe A.S., Bergemann C., Selected preclinical and first clinical experiences with magnetically targeted 4'-epidoxorubicin in patients with advanced solid tumors, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 457-480.
17. Mungiu O.C., *Elemente de farmacografie şi testarea medicamentului*, Ed. UMF Iaşi, 1996.
18. Safarik I., Safarikova M., Overviw of Magnetic Separations Used in Biochemical and Biotechnological Applications, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 132-144.

EVALUAREA EXPERIMENTALĂ PRIVIND ACTIVITATEA ANALGEZICĂ A UNOR EXTRACTE IZOLATE DIN SPECIA *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb.

Florenţa Gherase[1], **M.D. Pavelescu**[1], **Ursula Stănescu**[2], **Em. Grigorescu**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Farmacodinamie
2 Disciplina de Farmacognozie

THE EXPERIMENTAL EVALUATION REGARDING ANALGESIC ACTIVITY OF SOME EXTRACTS ISOLATED FROM *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. (Abstract): In the present investigation we have evaluated the potential existence of analgesic activity of the residue of tincture and of the crude lipophilic (AC 2, AC 4) and hydrophilic portions (AC 1, AC 3) of infusion and decoction obtained from flower heads of *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. Acid acetic induced writhing and vascular permeability test was performed by the method of Whittle. Comparison was made with indomethacin, morphine and rutin, as references drugs. The mice were dosed orally with samples. AC 2 induced a potent inhibition (47,23%; $p<0,05$) of the nociceptive response after oral administration of 250 mg/kg - a dose ten folds higher than the dose of indomethacin. AC 3, at a dose of 5000 mg/kg (p.o.) inhibited with 47,6% ($p<0,001$) and 19,8% ($p<0,05$) the increase in peritoneal vascular permeability caused by 0,5% acetic acid. Relative unexpected, morphine (1,14 mg/kg, p.o.), an opioid analgesic, also produced a significant reduction of the leakage (41,2%, $p<0,01$). This finding is consistent with the reports in which the role of the endogenous opiate system in the physiological response to injury/inflammation, mainly controlling fluid leakage into the interstitial space, is sustained. **Key words**: ACHILLEA COLLINA, ANALGESIC ACTIVITY

Coada şoricelului (*Achillea millefolium* s.l., *Asteraceae*) este utilizată din vremuri străvechi în medicina tradiţională pentru efectele sale benefice asupra tractului digestiv şi ca agent antiinflamator, şi chiar în tratarea durerii de diverse cauze.

Anterior am comunicat rezultatele cercetării privind efectele antiinflamatoare generale şi locale ale acestor extracte izolate din *Achillea collina* (3). În scopul completării profilului farmacologic s-a evaluat potenţiala acţiune analgezică utilizând o metodă de testare care permite, simultan cu determinarea efectului analgezic, şi studiul influenţei fracţiunilor cercetate asupra permeabilităţii crescute a capilarelor peritoneale, la şoarece (testul Whittle).

MATERIAL ŞI METODĂ

Obţinerea fracţiunilor cercetate

Constatând că, atât în medicina tradiţională, cât şi în fitoterapie, somităţile florale sau partea aeriană a speciilor de *Achillea* se utilizează cel mai frecvent ca infuzie, ori ca tinctură, s-au ales pentru studiu aceste tipuri de extracte. În scopul unei extracţii mai complete, deoarece parte din principiile active ar putea fi mai greu solubile în apă, am preparat încă un extract apos, în care s-a realizat o extragere prelungită la cald (90 °C), la reflux, timp de o oră şi denumit pentru simplificare, decoct. În acest mod, din inflorescenţele speciei *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb., aparţinând grupului *Achillea millefolium* L.. (material vegetal colectat din Austria), am obţinut trei extracte de plecare: infuzie, decoct, tinctură. Apoi, extractele apoase au fost supuse unei fracţionări pe baza polarităţii diferite a principiilor active. Astfel, din cele două extracte apoase au fost separate componentele mai lipofile prin extracţie cu clorură de metilen, iar fazele apoase corespunzătoare au fost concentrate şi liofilizate. Din tinctură s-a obţinut reziduul corespunzător. Au rezultat, astfel, 5 fracţiuni, notate: AC 1 - 5.

Testul farmacologic

Testul răspunsului constrictiv abdominal şi al modificării permeabilităţii capilarelor peritoneale prin acid acetic, la şoarece, a fost efectuat după metoda Whittle (1964) (7). S-a lucrat pe grupe de câte 10 şoareci albi de ambele sexe, cu greutăţi între 22-29g, repartizaţi în loturi prin randomizare şi menţinuţi 16 ore înaintea experimentului la post de hrană şi cu apă *ad libitum*.

Fiecărei grupe i s-a administrat p.o., în dozele menţionate în tabelele I şi II, ca dispersii în CMC-Na 0,1%, fie unul dintre produsele de cercetat (loturi tratate), fie indometacina sau morfina ca substanţe de referinţă (loturi martor pozitiv), fie vehicolul utilizat pentru obţinerea dispersiilor substanţelor administrate, CMC-Na 0,1%, în volum echivalent (lot martor negativ).

După 30 de minute, fiecărui animal i s-a injectat intravenos o soluţie de colorant vital, albastru Evans 2% (m/V) în ser fiziologic, în doză de 0,1 ml/10 g greutate animal. Imediat după aceasta, s-a injectat intraperitoneal acid acetic 0,5%, în doză de 100 mg/kg (0,2 ml/10g). La 10 minute după administrarea acidului acetic s-au numărat, timp de 5 minute, răspunsurile constrictive abdominale, după metoda Koster (1959). La o oră de la administrarea orală a produselor, animalele s-au sacrificat prin dizlocare cervicală; peretele abdominal s-a secţionat, după care, cavitatea peritoneală şi organele abdominale eviscerate s-au irigat cu cca. 8-9 ml apă distilată (deasupra unei capsule de porţelan, cu ajutorul unei seringi cu ac de gavaj), în scopul antrenării şi colectării colorantului extravazat. Pentru clarificarea lichidului de turbiditatea dată de proteine, în fiecare probă s-a adăugat 0,1 ml NaOH 0,1N, s-a adus la volumul de 10 ml cu apă distilată, şi apoi s-a agitat. După 10-15 minute s-a centrifugat 5 min. la 4000 rot./min. Lichidul obţinut s-a filtrat printr-un mic tampon de vată de sticlă.

S-a măsurat absorbanţa fiecărei probe (JASCO V-550 - UV/VIS Spectrophotometer) la lungimea de undă de 625nm, faţă de o probă martor (apă distilată).

Folosind valorile extincţiilor obţinute s-a determinat cu ajutorul unei curbe etalon (obţinută în prealabil cu concentraţii cunoscute de albastru Evans) concentraţia colorantului în fiecare probă, cu aceasta calculându-se apoi cantitatea de colorant vital extravazată, exprimată în μg/20g şoarece.

Prelucrarea statistică a datelor experimentale

S-a determinat la fiecare grupă tratată, pentru cei doi parametri, (numărul de răspunsuri constrictive abdominale (RCA); cantitatea de colorant vital extravazată, exprimată în μg/20 g şoarece) media aritmetică, deviaţia standard, procentele de inhibare faţă de grupa martor precum şi indicii de activitate relativă faţă de acţiunea analgezică a indometacinului şi faţă de acţiunea indometacinului asupra permeabilităţii capilarelor peritoneale. Semnificaţia

statistică a datelor experimentale a fost evaluată prin testul "t" (Student) (cit. 2), cu aplicarea criteriului de eliminare a valorilor extreme (8).

REZULTATE

Datele obţinute arată că privind activitatea analgezică (tab. I), dintre toate fracţiunile testate, cea mai activă s-a dovedit AC 2, fracţiunea lipofilă a infuziei obţinută din inflorescenţele speciei *A. collina*, care a manifestat o activitate analgezică remarcabilă, pentru care potenţa este de 10 ori mai mică decât a substanţei de referinţă, indometacinul. Efectul analgezic este semnificativ statistic şi pentru reziduul tincturii, AC 5, care la doza testată (500 mg/kg, p.o.) posedă activitate analgezică apropiată indometacinului (I. A. R. 0,92). În cazul speciei *A. collina* se poate constata că, privind activitatea analgezică, fracţiunile din infuzie (AC1 şi AC 2) sunt mai active decât cele corespunzătoare din decoct (AC 3 şi AC 4).

Referitor la influenţa asupra permeabilităţii capilarelor peritoneale (tab. II), se constată că fracţiunea hidrofilă din decoct, AC 3, caracterizată şi de o activitate antiinflamatoare semnificativă statistic (3), realizează şi reducerea semnificativă statistic a extravazării colorantului vital.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Dintre principiile active, componente ale fracţiunilor cercetate, se pare că rol important în antinocicepţie îl au flavonoidele, iar la inhibarea permeabilităţii capilarelor peritoneale contribuie, prin acţiunea lor capilaroprotectoare, cumulată cu activitatea lor antiinflamatoare, un grup de principii active: flavonoidele, terpenoidele, taninurile catehice.

Pe lângă concluziile privind activitatea antinociceptivă a unora dintre fracţiunile extractive cercetate, testul a mai permis unele observaţii interesante privind comportarea unora dintre substanţele de referinţă utilizate în test.

Modificarea metodei răspunsului constrictiv abdominal, adusă de Whittle (1964) a vizat ca, prin măsurarea modificării permeabilităţii capilarelor peritoneale

TABELUL I

Evaluarea acţiunii analgezice a fracţiunilor extractive din specia *A. collina*, prin metoda Whittle, la şoarece

COMPUS	Doza (mg/kg, p.o.)	Număr răspunsuri constrictive abdominale	Activitate analgezică Inhibare (%)	I. A. R.[1)]
		Media ± D. S.		
MARTORI	-	11,75 ± 3,99	-	-
INDOMETACIN	25,00	7,00 ± 3,91$^{*)}$	40,42	1,00
MORFINA	1,14	5,12 ± 4,35$^{**)}$	56,38	1,39
RUTIN	5000,00	7,75 ± 4,16	34,04	0,84
AC 1	5000,00	7,75 ± 4,16	34,04	0,84
AC 2	250,00	6,20 ± 0,44$^{*)}$	47,23	1,17
AC 3	5000,00	9,25 ± 4,92	21,27	0,53
AC 4	500,00	9,62 ± 6,04	18,08	0,45
AC 5	500,00	7,37 ± 3,58$^{*)}$	37,23	0,92

$^{*)}$ $p < 0,05$; $^{**)}$ $p < 0,01$; [1)] I.A.R. : indice de activitate relativă faţă de acţiunea analgezică a indometacinului (=1,0) ;

TABELUL II

Evaluarea acțiunii asupra permeabilității capilarelor peritoneale a fracțiunilor extractive din specia *A. collina* prin metoda Whittle, la șoarece

COMPUS	Doza (mg/kg, p.o.)	Albastru Evans (µg/20 g șoarece)	Inhibarea extravazării colorantului (%)	I. A. R.$^{1)}$
		Media ± D. S.		
MARTORI	-	200,88 ± 49,38	-	-
INDOMETACIN	25,00	108,57 ± 22,63$^{***)}$	45,95	1,00
MORFINA	1,14	118,05 ± 18,20$^{**)}$	41,23	0,89
RUTIN	5000,00	168,67 ± 71,95	16,03	0,34
AC 1	5000,00	187,48 ± 33,00	6,67	0,14
AC 2	250,00	169,85 ± 85,45	15,44	0,33
AC 3	5000,00	105,28 ± 18,65$^{***)}$	47,58	1,03
AC 4	500,00	161,84 ± 44,97	19,43	0,42
AC 5	500,00	195,69 ± 52,98	2,58	0,05

$^{*)}$ $p < 0,05$; $^{**)}$ $p < 0,01$; $^{***)}$ $p < 0,001$; $^{1)}$I.A.R. : indice de activitate relativă față de acțiunea indometacinului (=1,0) asupra permeabilității capilarelor peritoneale

în timpul producerii răspunsului constrictiv abdominal, testul să dobândească un plus de specificitate și să facă distincție între analgezicele narcotice și nenarcotice. Astfel, analgezicele nenarcotice ar produce inhibarea răspunsului constrictiv abdominal și extravazarea colorantului, în timp ce analgezicele narcotice, la doze care produc analgezia, ar inhiba numai sindromul constrictiv abdominal, fără a influența însă permeabilitatea crescută a capilarelor. Din rezultatele obținute în test (tab. I, tab. II) s-a constatat că indometacinul, antiinflamator nesteroidian, care posedă și acțiune analgezică, administrat p.o. în doză de 25,0 mg/kg (p.o.) a realizat o inhibare a răspunsurilor constrictive abdominale de 40,4% ($p<0,05$), însoțită și de inhibarea (46% ; $p<0,001$) permeabilității crescute prin acid acetic a capilarelor peritoneale, ceea ce se conformează ipotezei formulate de Whittle. Morfina, analgezic narcotic, administrat sub formă de clorhidrat, în doză de 1,14 mg/kg, (p.o.), a realizat acțiune analgezică foarte semnificativă statistic, producând 56,4% inhibare a răspunsurilor constrictive abdominale ($p<0,01$). Se constată însă că acest analgezic opioid a produs și inhibarea (41,2%) extravazării colorantului vital, semnificativă statistic ($p<0,01$). Acest ultim rezultat al testului contrazice criteriul de diferențiere propus de Whittle, dar s-a dovedit conform cu cercetările recente care au completat mecanismul acțiunii analgezicelor opioide. Datele noi, potrivit cărora, antiinflamatoarele nesteroidiene produc analgezie, cel puțin în parte, printr-un mecanism dependent de opioidele endogene sau existența, pentru analgezicele opioide, a unui mecanism periferic de acțiune, în special în condiții inflamatorii, diferă de ceea ce se cunoștea până nu de mult. Deși este recunoscut faptul că, în primul rând, analgezicele narcotice își exercită activitatea analgezică acționând la nivelul sistemului nervos central, există dovezi pentru un mecanism periferic de acțiune, prin care reduc hiperalgezia în periferie, în condiții inflamatorii sau de stimulare nociceptivă prelungită (1,5). S-a demonstrat experimental efectul inhibitor al opiaceelor exogene (morfina) administrate în inflamație. Administrarea sistemică a morfinei inhibă semnificativ statistic extravazarea plasmei și edemul inflamator experimental al labei, indus prin carrageenan, la șobolan (Hargreaves, 1988) (4). În răspunsul fiziologic la lezare/inflamație sistemul opiaceu endogen controlează, în principal, extravazarea fluidului (plasmei) în spațiul interstițial (6).

Prin urmare, inhibarea de către morfină, utilizată ca substanță de referință în acest test, a extravazării plasmei, în condițiile permeabilității crescute prin acid acetic a capilarelor peritoneale, este în deplină concordanță cu aceste ultime date din literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. Christie M.J., Vaughan C.W., Ingram S.L., Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism, *Inflamm Res*, 1999, 48, 1- 4.
2. Colot M., *Notions techniques de pharmacologie générale*, Ed. Masson, Paris, 1972, 117-125.
3. Gherase F., Pavelescu M., Miron A., Mustață M., Dorneanu V., Stănescu U., Grigorescu Em., Pharmacological actions of some extracts isolated from *Achillea* species Note I. Anti-inflammatory activity, 10th Panhellenic Pharmaceutical Congress, April 27- 30, 2001, Athens, Proceedings CD-ROM, P 58.
4. Hargreaves M.K., Dubner R., Joris J., Peripheral actions of opiates in the blockade of carrageenan-induced inflammation, Proceedings of the V-th World Congress on Pain, Dubner R., Gebhart G.F., Bond M.R. eds., Ed. Elsevier Science Publishers BV, 1988, Chapter 7, 55-60.
5. Krondahl E., Euler-Chelpin von H., Orzechowski A., Ekström G., Lennernäs H., Investigations of the In-vitro Metabolism of Three Opioid Tetrapeptides by Pancreatic and Intestinal Enzymes, *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52, 785-795.
6. Planas M.E., Rodriguez L., Sanchez S., Pol O., Puig M.M., Pharmacological evidence for the involvement of the endogenous opioid system in the response to local inflammation in the rat paw, *Pain*, 1995, 60, 67-71.
7. Whittle B.A., The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics, *Brit J Pharmacol*, 1964, 22, 246-253.
8. ***, *Farmacopeea Română*, ed. a X-a, Ed. Medicală, București, 1993, 1126.

NOUTĂȚI

RADIOTERAPIA INTRA-ARTERIALĂ CU RHENIUM -188 LIPIODOL ÎN CANCERUL HEPATIC

Una dintre modalitățile noi utilizate în tratamentul paliativ al neoplasmului hepatic inoperabil este terapia transarterială (adminstrare prin arteriografie hepatică) cu unii radiotrasori. Dintre aceștia, Rhenium-188 Lipiodol (în doze care variază între 170 și 4180 MBq) este demonstrat, în prezent, a fi un compus cu eficacitate bună. Un studiu efectuat de un grup de cercetători columbieni în colaborare cu Agenția Internațională de Energie Atomică a demonstrat că acest tratament este bine tolerat de pacienți (urmăriți între 1 și 5 luni postadministrare), nu are efecte secundare semnificative și dă rezultate bune, îndeosebi în carcinoame hepatocelulare (reducerea tumorii) forma de neoplazie în care, dealtfel, radiofarmaceuticul se concentrează în proporția cea mai mare (Bernal P., Osorio M., Gutierez C. et al., Treatment of liver cancer with Rhenium-188 Lipiodol : Colombian Experience, *Eur J Nucl Med and Mol Img*, 2002, 29, 1, 492).

Cipriana Ștefănescu

CERCETARE EXPERIMENTALĂ A TOLERANŢEI LA UNELE BENZODIAZEPINE

Anişoara Hriscu, Florenţa Gherase, Veronica Năstasă, E. Hriscu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Farmacodinamie şi Farmacie Clinică

AN EXPERIMENTAL STUDY OF TOLERANCE TO BENZODIAZEPINES (Abstract): The intention of the study was to demonstrate the appearance of the tolerance phenomenon after repeated administration of three of the most used benzodazepines (BDZ): Diazepam, Alprazolam and Oxazepam using three pharmacological tests, which monitored the neuromotor coordination, the myorelaxing and the anxiolitic effect. For each drug were used 3 doses, in geometrical progression, beginning with the partial dose, extrapolated from human to mouse according to the body surface. The treatment was made once a day, during 4 days. The appearance of tolerance was noticed, meaning an approximately 4-fold decrease of the sedative effect after the repeated administration of the 3 BDZ for all doses used. No tolerance was shown for the anxiolytic and myorelaxing effects, with the exception of alprazolam, which induced tolerance also for the myorelaxing effect. Our study has shown that repeated administration of BDZ might have different consequences on their pharmacological spectrum. The study indirectly explains the success of Alprazolam in therapy. This is due to the fact that small doses have approximately the some efficiency as the big ones in unique administration, decreasing the abuse potential. The rapid onset of the tolerance for the sedative and myorelaxing effect recommends its long-term administration in anxiolytic therapy. **Key words**: BENZODIAZEPINES, TOLERANCE

Administrarea repetată a unor medicamente sau toxice psihotrope se poate solda cu dezvoltarea toleranţei şi a dependenţei fizice, fenomene care, obişnuit, evoluează în paralel, deşi toleranţa poate apărea şi în afara dependenţei. Procesul este favorizat de prezenţa continuă a unor concentraţii mari de substanţă activă la nivelul ţesuturilor.

Toleranţa constă în diminuarea progresivă a efectului la repetarea administrării, necesitând creşterea dozei pentru obţinerea aceluiaşi efect.

Experimente pe animale şi cercetări la om au arătat că toleranţa şi dependenţa fizică încep să se dezvolte de la primele doze care sunt mărite progresiv în următoarele zile, săptămâni sau luni, în funcţie de cantitatea de medicament şi de frecvenţa administrării. Fenomenul prezintă specificitate de grupă chimică, dar mai ales de grupă farmacodinamică (1,3).

Prezentul studiu are drept scop evaluarea fenomenului de toleranţă la trei benzodiazepine (BDZ): Alprazolam, Diazepam şi Oxazepam după administrare unică şi repetată la şoareci. S-au urmărit ca parametri coordonarea neuro-motorie, efectul anxiolitic şi relaxarea musculară. Testele alese sunt simple şi rapide, utilizate de regulă la screening-ul BDZ. BDZ utilizate în acest experiment sunt dintre cele mai frecvent prescrise anxiolitice.

Tratamentul repetat s-a efectuat prin administrarea medicamentelor o dată/zi, timp de patru zile.

MATERIAL ŞI METODĂ

Alprazolam (Helex®, Krka) şi Oxazepam, Diazepam (Armedica - Tg. Mureş) s-au suspendat în carboximetilceluloză mucilag 0,5%. La martor, s-a administrat numai CMC 0,5% într-un volum de 0,5 ml/ 20 g de greutate corporală, p.o. pentru fiecare tratament.

Pentru fiecare medicament s-au folosit trei doze dispuse într-o progresie geometrică având raţia doi, începând cu doza parţială extrapolată de la om la şoarece în funcţie de suprafaţa corporală. Pentru Alprazolam am folosit următoarele doze: 0,06 mg/kgc, 0,12 şi 0,24 mg/kgc p.o. Pentru Oxazepam, dozele au fost: 2 mg/ kgc, 4 şi 8 mg/kgc. Pentru Diazepam: 0,6, 1,2 şi 2,4 mg/kgc. Greutatea şoarecilor a fost de 25 ± 5 g. S-au folosit şase animale pentru fiecare lot şi pentru fiecare doză din compuşii experimentaţi.

Teste psihofarmacologice

*1. **Testul rota-rod***. Acest test evaluează modificările în coordonarea neuro-motorie. Animalele sunt plasate pe tija care se roteşte cu o viteză constantă (14 rot/min). Medicamentele testate s-au administrat cu o oră înaintea experimentului. S-a înregistrat numărul de căderi de pe tijă pe o perioadă de 5 min. Căderea de pe tijă se defineşte ca o deficienţă de coordonare neuro-motorie.

*2. **Testul Fleury-Frommel*** evidenţiază acţiunea hipotonizantă a tranchilizantelor asupra musculaturii striate. S-a folosit un dispozitiv format dintr-o cutie de plastic ataşată la un cadru metalic prevăzut cu o plasă de care se agaţă şoarecele. Se notează greutatea maximă susţinută de fiecare şoarece.

*3. **Testul planşei cu găuri*** informează asupra activităţii exploratorii a şoarecilor în relaţie cu dorinţa de a evada şi curiozitatea lor influenţată de anxioliticele benzodiazepinice. Se foloseşte o cutie prevăzută cu un planşeu cu 16 găuri cu diametrul de 3 cm, dispuse la intervale regulate.

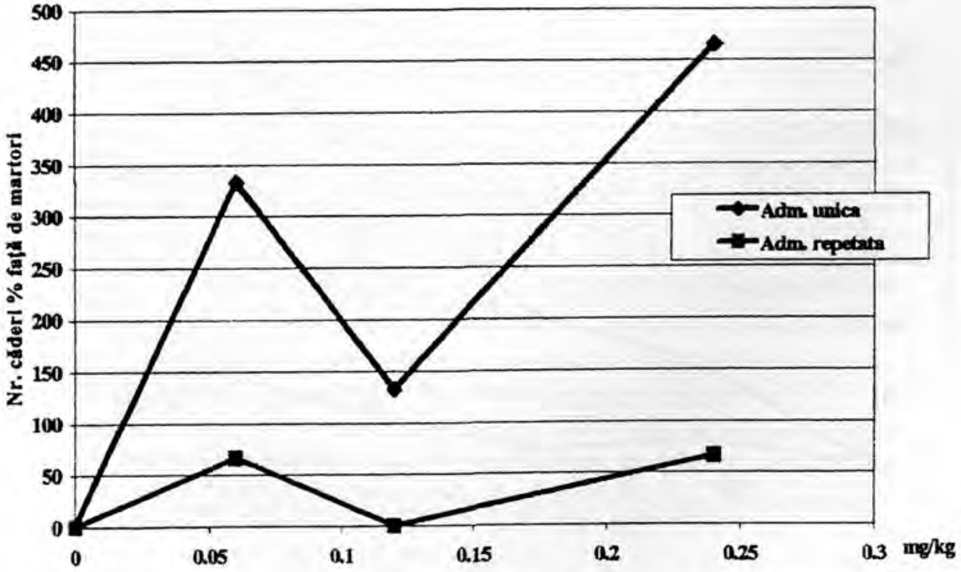


Fig. 1. Testul rota-rod după administrare unică şi repetată de Alprazolam

Şoarecele este plasat în cutie şi se urmăreşte timp de 5 minute, înregistrându-se numărul de plonjări ale capului în găurile cutiei. (4)

Toate testele s-au efectuat între 8 am şi 3 pm, la o oră de la administrarea medicamentelor. S-au calculat mediile rezultatelor obţinute la fiecare lot şi, în final, s-au exprimat ca procentaj din valoarea obţinută la lotul martor (100%). Prelucrarea statistică s-a făcut prin testul t - Student.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

*1. **Testul rota-rod*** (coordonarea neuromotorie)

Toate BDZ studiate au diminuat performanţele psihomotorii după o singură administrare. Sedarea a fost proporţională cu doza, după Diazepam şi Oxazepam, dar nu după Alprazolam. Acesta a evidenţiat cel mai mic efect sedativ (fig. 1); la doza de 0,12 mg/kgc, efectul deprimant psihomotor a fost mai mic (133%) decât la doza de 0,06 mg/kgc (333%). La administrare repetată, se obţine chiar o anulare a efectului deprimant psihomotor la această doză. Aceste rezultate concordă cu datele din literatura de specialitate (2). Diazepamul a produs sedare la doza de 0,6 mg/kgc (300%) care a crescut la 1300% la doza de 2,4 mg/kgc (fig. 2). Oxazepamul s-a dovedit a fi cel mai sedativ după administrare unică: la 2 mg/kgc apare efect sedativ evident (1433%) care a crescut la 2933% la doza de 8 mg/kgc (fig. 3).

După administrarea repetată a celor trei BDZ, se observă o scădere a efectului sedativ după fiecare din ele, la toate cele trei doze folosite. Astfel, am evidenţiat experimental apariţia toleranţei la efectul de deprimare a performanţelor psihomotorii după patru zile de administrare repetată. Se observă că doze superioare de aproximativ patru ori sunt necesare pentru a obţine o sedare echivalentă după administrare repetată cu efectul indus după administrare unică.

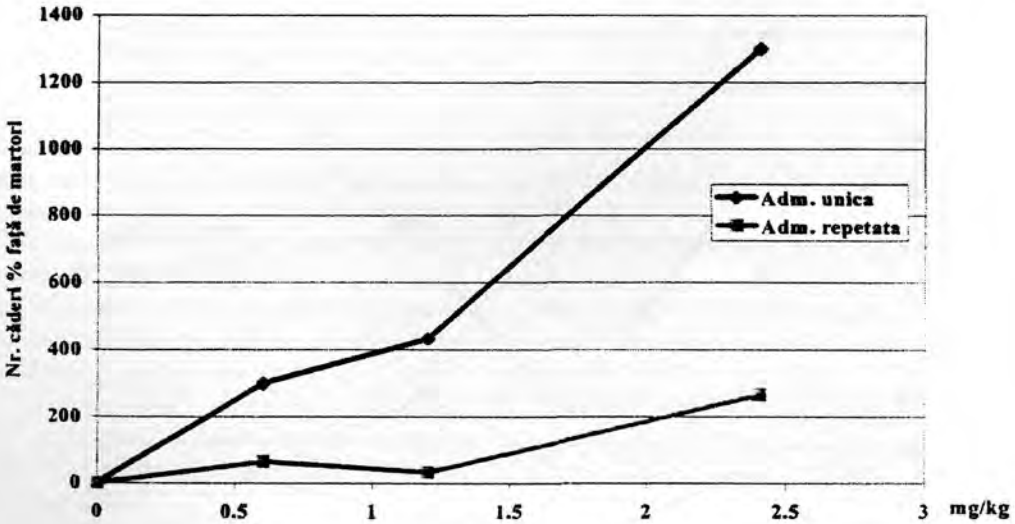


Fig. 2. Testul rota-rod după administrare unică şi repetată de Diazepam

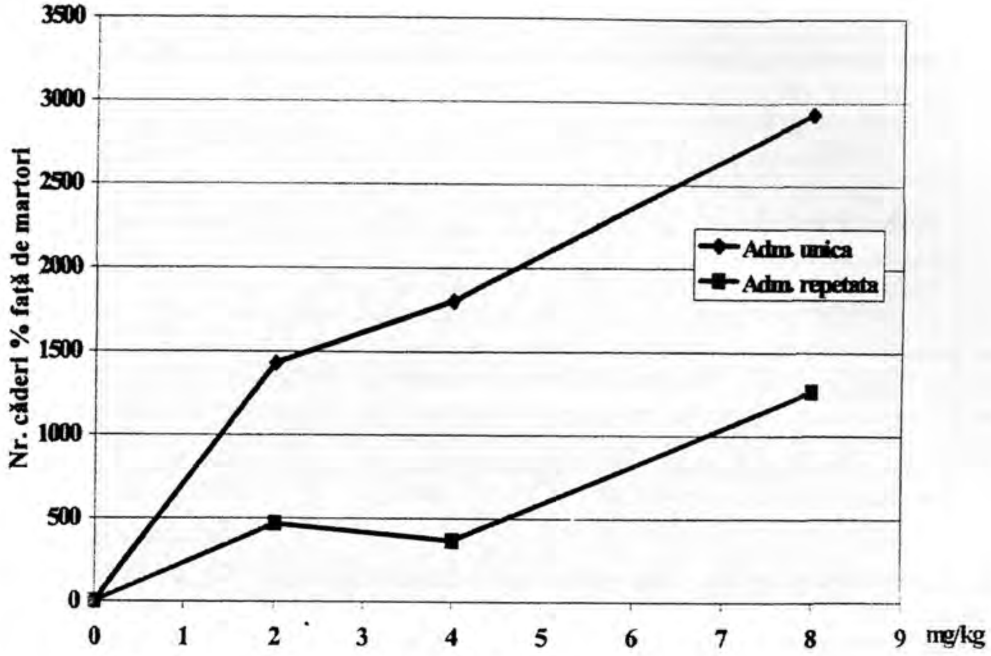


Fig. 3. Testul rota-rod după administrare unică şi repetată de Oxazepam

TABELUL I

Greutatea medie (g) susţinută de şoareci prin testul Fleury-Frommel după administrarea unică şi repetată a unor benzodiazepine

Lotul	Doza (mg/kg, p.o.)	Administrare		Observaţii
		Unică	*Repetată*	
Alprazolam	0,06	11,0 ± 2,75	8,00 ± 2,09	Alprazolamul la doze mari produce toleranţă la efectul miorelaxant
	0,12	7,60 ± 4,75	12,80 ± 6,40	
	0,24	7,50 ± 3,08	9,00 ± 4,00	
Diazepam	0,60	16,10 ±8,30	10,10 ± 3,92	Diazepamul nu a evidenţiat toleranţă privind efectul miorelaxant
	1,20	9,60 ± 3,66	5,70 ± 0,95	
	2,40	14,50 ± 6,92	9,10 ± 4,91	
Oxazepam	2,00	8,60 ± 6,25	7,60 ± 3,01	Oxazepamul nu a evidenţiat toleranţă privind efectul miorelaxant
	4,00	6,50 ± 3,56	8,00 ± 4,47	
	8,00	8,30 ± 1,50	6,80 ± 3,12	

2. Miorelaxarea indusă de cele trei BDZ şi evidenţiată prin **testul Fleury-Frommel** este prezentă atât după administrare unică, cât şi după tratamentul repetat (tab. I). Şi în acest model experimental, administrarea repetată a Alprazolamului este însoţită de apariţia toleranţei la dozele de 0,12 mg/kgc şi 0,24 mg/kgc evidenţiată printr-o creştere a greutăţii susţinute de şoareci, deci printr-o scădere a efectului miorelaxant. După Diazepam şi Oxazepam s-a obţinut o creştere a acţiunii hipotonizante după administrare repetată, deci nu s-a instalat toleranţă la acest efect.

3. **Testul planşei cu găuri** evidenţiază o deprimare a comportamentului de explorare, deci efect anxiolitic, după toate BDZ experimentate, atât după administrare unică, dar şi după tratament repetat, comparativ cu martorii. Efectul anxiolitic

TABELUL II

Testul „planşei cu găuri" sub influenţa unor benzodiazepine după administrare unică şi repetată

Lotul	Doza (mg/kg p.o.)	Administrare	
		Unică	*Repetată*
Alprazolam	0,06	16,6 ± 4,1*	13,0 ±6,4
	0,12	24,5 ± 12,7	22,0 ± 9,3
	0,24	17,1 ± 8,0	12,5 ± 5,6
Diazepam	0,60	23,5 ± 7,3	9,1 ± 7,4
	1,20	17,1 ± 12,5	9,0 ± 7,7
	2,40	11,6 ± 8,1**	5,8 ± 3,4
Oxazepam	2,00	9,5 ± 5,6	7,8 ± 4,0
	4,00	6,8 ± 4,7	6,4 ± 4,7
	8,00	5,5 ± 4,7	5,0 ± 5,5

Fiecare valoare reprezintă media ± DS de la 6 animale:
Semnificaţia statistică: $^{*}p < 0,01$ $^{**}p < 0,001$

la Alprazolam nu creşte proporţional cu doza; la doza mică de 0,06 mg/kgc, se obţine aproximativ acelaşi efect anxiolitic ca şi la doza de 0,24 mg/kgc. Efectul anxiolitic nu scade după administrare repetată, menţinându-se în acelaşi ordin de mărime la fiecare doză de Alprazolam şi Oxazepam ca şi după administrare unică (tab. II). După administrare unică de Diazepam, se observă un efect anxiolitic dependent de doză, care, în timp, după administrare repetată, creşte în intensitate, devenind aproximativ egal la cele trei doze. De exemplu, doza de 2,4 mg/kgc Diazepam produce după patru zile de tratament acelaşi efect anxiolitic ca şi dozele de 1,2 mg/kgc sau 0,6 mg/kgc. Această observaţie pledează în favoarea utilizării dozelor minime active în cazul tratamentelor de mai lungă durată, pentru că, în timp, nu se mai obţine o relaţie doză-efect. Acest lucru s-ar putea explica prin intervenţia unor fenomene farmacocinetice, cum ar fi metabolizarea mai rapidă a BDZ prin autoinducţie enzimatică. După Oxazepam, efectul anxiolitic este mai puternic decât după Alprazolam sau Diazepam, comparativ cu martorii şi se menţine în timp.

Atât prin testul rota-rod, cât şi prin testul planşei cu găuri, efectul tranchilizant la dozele terapeutice folosite creşte în ordinea: Alprazolam, Diazepam, Oxazepam. Faptul că, după administrarea repetată a BDZ cercetate, efectul anxiolitic nu scade, ci creşte, mai ales după Diazepam, ne îndreptăţeşte a concluziona că nu s-a obţinut toleranţă la efectul anxiolitic, ci doar la cel sedativ. Mecanismul prin care se dezvoltă toleranţa la efectul sedativ este necunoscut.

Metoda de administrare repetată utilizată de noi, dar şi în literatura de specialitate este limitată de durata relativ scurtă de tratament care nu ar permite inducţia schimbării receptorilor, deci nu se produce o modificare a receptorilor GABA, dar ar putea reflecta eventuale modificări farmacocinetice.

CONCLUZII

S-a cercetat apariţia fenomenului de toleranţă după administrarea repetată a trei BDZ: Alprazolam, Diazepam şi Oxazepam prin trei teste psihofarmacologice în care s-a urmărit coordonarea neuromotorie, acţiunea anxiolitică şi miorelaxantă.

S-a observat experimental apariţia toleranţei, respectiv o scădere a efectului sedativ de circa patru ori după cele trei BDZ. Nu s-a demonstrat o instalare a toleranţei la efectul miorelaxant şi anxiolitic, ceea ce ar sugera implicarea unor mecanisme distincte.

Studiul nostru evidenţiază că administrarea unică şi repetată a BDZ poate avea consecinţe diferite asupra spectrului lor farmacologic. Anxioliza este păstrată în cazul celor trei BDZ, cu eficacitate mai mare pentru Alprazolam şi Oxazepam. Este de remarcat faptul că administrarea repetată a BDZ determină o creştere a efectului anxiolitic care se situează la aproximativ acelaşi nivel la toate cele trei doze. Această observaţie justifică principiul clinic de administrare a BDZ în „cea mai mică doză eficace" şi care are la bază pierderea relaţiei doză-efect în urma administrării de durată a BDZ, în paralel cu acumularea metaboliţilor activi în organism.

Studiul explică indirect succesul Alprazolamului manifestat în ultima perioadă; în administrare unică, dozele mici sunt aproximativ la fel de eficiente ca şi cele mari (în interiorul intervalului terapeutic), ceea ce scade potenţialul de abuz. Instalarea rapidă a toleranţei la efectul miorelaxant şi sedativ îl recomandă pentru administrarea de durată în cadrul tratamentului patologiei anxioase.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed S.H., Koob G.F., Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point, *Science,* 1998, 282, (5387), 298-300.
2. Bourin M., Hascoet M., Mansouri B., Colombel M.C., Bradwejn J., Comparison of behavioral effects after single and repeated administrations of four benzodiazepines in three mice behavioral models, *J Phsychiatr Neurosci,* 1992, 17 (2), 72-77.
3. Brick J., Erickson C.K., Drugs, the brain and behaviour, in: *The pharmacology of abuse and dependence* , Ed. Haworth Medical Press, New York, 1998.
4. Pham Hun C., Delmasure C.H., Pharmacological effects of Deltametrin on the central nervous system, *Arzneim Forsch,* 1994, 34 (2), 175-181.

NOUTĂŢI

APOPTOZA LA NIVELUL MUŞCHIULUI SCHELETIC ŞI SCĂDEREA PONDERALĂ ÎN BPOC

Pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică prezintă adesea scădere ponderală în cursul evoluţiei bolii. Autorii articolului au prezumat că aceasta s-ar putea datora apoptozei muşchiului scheletic. Pentru investigarea acestei posibilităţi ei au comparat nivelul apoptozei din muşchiul scheletic la pacienţii cu BPOC şi indice de masă corporală scăzut (IMC < 20 kg/m2) cu nivelul determinat la (1) pacienţi cu BPOC şi IMC normal, (2) la voluntari sănătoşi din aceeaşi grupă de vârstă şi (3) la subiecţi imobilizaţi după intervenţii chirurgicale ortopedice, cu IMC normal. Evaluarea apoptozei s-a facut pe baza unor biopsii din cvadricepsul femural, utilizând două tehnici complementare: tehnica TUNEL şi imunodetecţia şi cuantificarea fragmentelor proteolitice ale poli-(ADP-riboz)-polimerazei (PARP). Rezultatele obţinute prin ambele metode au demonstrat că apoptoza la nivelul muşchiului scheletic este crescută la cei cu BPOC şi IMC scăzut comparativ cu subiecţii din celelalte trei grupe ($p<0,005$), fiind asociată cu o toleranţă mai scazută la efort faţă de pacienţii cu acelaşi grad de deteriorare a funcţiei pulmonare dar cu IMC normal. (Agusti A., Sauleda J., Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med,* 2002, 166, 485-489).

Clementina Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

CARDIAC CONSEQUENCES OF THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS THERAPY WITH CORTICOSTEROIDS MORPHOLOGICAL STUDY

Cătălina Arsenescu[1], Doina Butcovan[2], M Rotar[1], GIM Georgescu[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Medical Cardiology - Cardiology Center
2 Department of Morfopathology

CARDIAC CONSEQUENCES OF THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS THERAPY WITH CORTICOSTEROIDS - MORPHOLOGICAL STUDY (Abstract): It is presented the case of a fifty years old women, diagnosed 3 years ago with systemic lupus erythematosus, under therapy with prednison and cyclophosphamid therapy. She was admitted in our hospital for right decompensated heart disease and the presence of an apical right ventricular mass occluding part of the right ventricular cavity. The endomyocardial biopsy was made to clearify the nature of this mass. After processing the specimen, the histological study evidentiated an organizing apical thrombotic mass formed in a large right ventricular cavity in conditions of pulmonary hypertention. There are presented data concerning the adverse effects of the systemic lupus erythematosus drug therapy, as well. In these circumstances, we demonstrated histologicaly, that both conditions could alter the heart morphology. **Key words**: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, ENDOCARDIAL FIBROSIS

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of connective tissue, affecting the skin and various internal organs (systemic disease) (1,2,3,4,5). Often the kidney and heart are affected by progressive attacks of inflammation followed by the formation of scar tissue (fibrosis) (6,7,8,9,10). Could be associated with cardiac blocks due to damage to the conducting system (11,12,13). SLE is an autoimmune disease where autoantibodies are frequently targeted against intracellular antigens of the cell nucleus. Regarded as an autoimune disease it can be diagnosed by the presence of abnormal antibodies in the blood stream (14,15,16). The disease is treated with corticosteroids or immunosuppresive drugs. Monitoring the patients gives an indicator of current activity of disease. The frecquency of monitoring is dependent not only by disease activity but also by the type of drugs being used, as well, due to cytoxicity (16). **Abbreviations**: atherosclerosis (ATS), Corticosteroizi (CS), Cyclophosphamide (CP), Systemic lupus erythematosus (SLE)

MATERIAL AND METHODS

The endocardial specimen obtained through endomyocardial biopsy was histologicaly evaluated at Cardiology Center Iaşi in 2002; it was assessed by gross and histologic means, as recommended by Virmani (2). The three obtained pieces were placed in 10% buffered formaldehide fixative, and processed for light microscopic study. Histologic sections were stained with hematoxilin-eosin and elastic Van Gieson. For morphological specimen evaluation, the patient's history and file was reviewed and

the following informations was recorded: age, gender, pertinent clinical diagnosis, the cardiac functional state (assessed by electrocardiography and echocardiography), and the results of histological examination was performed on endocardial tissue.

RESULTS AND DISCUSSIONS

A female patient of 49 years old, diagnosed 3 years ago with pericardial effusion and SLE, for which was treated with PDN and CP until december 2001, presented, at admission in our center from february 2002, cardiac failure signs predominantly from the right side of the heart. The echocardiografic investigation evidentiated a normal size and function of the left ventricle, a mitral incompetence, a dilated right atrium and a right ventricle having a particular apical appearance, where is occupied by a mass with irregular homogenity; there was also a slight amount of pericardial fluid placed esspecially adjacent to the right ventricle without constriction signs. The clinical picture revealed various symptoms permitting the SLE diagnosis on the basis of identifying of 4 out of 11 clinical SLE diagnostic criteria: serozitis (pericarditis), neurological disease, endocarditis, and Raynaud phenomenon, and was sustained by a rising titre of ANA ds DNA (and no evidence of complement comsumption corresponding with the disease activity) (16). After medication the clinical heart failure signs were removed, rising the question receiving/about the restriction of the right ventricular cavity; which is the cause? Immediately after a complete investigation of the patient for searching the cause of the cardiomyopathy it was decided a morfological evaluation through endocardiobiopsy, obtaining 3 small pieces of 3 mm length, which were necessary for histological procedure; microscopicaly, we are studied the specimen architecture, cellular components, and the presence of thrombi.

Microscopicaly, we observed the following findings: (1) The three cardiac pieces had involved only the endocardium, due to the absence from specimens of the myocardial cells; (2) The thickened endocardium presented an evident stratification consisting of irregular layers resulted from an ongoing fibrous organization of delicate fibrin deposits or thrombi. It is evident that an unknown stimulus creates conditions for continuing fibrin deposition (fig. 1) which are organized, resulting firstly, an immature fibrous tissue formation with an appearance of myxomatous tissue, composed by fibroblasts and a rich extracellular matrix (fig. 2), and than with producing in a secondary step of a mature fibrous tissue consisting from few cells and many collagen fibers (fig. 3) as a result of a process of maturation of the previous young tissue.

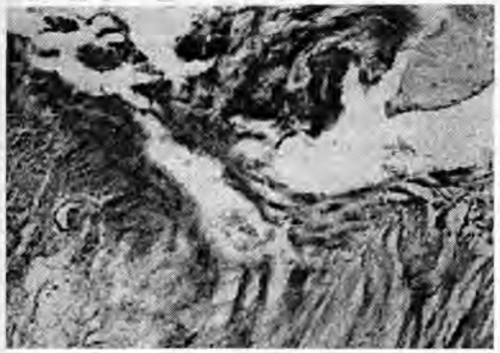


Fig. 1.

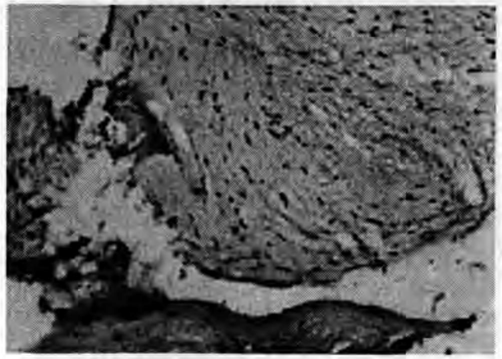


Fig. 2.

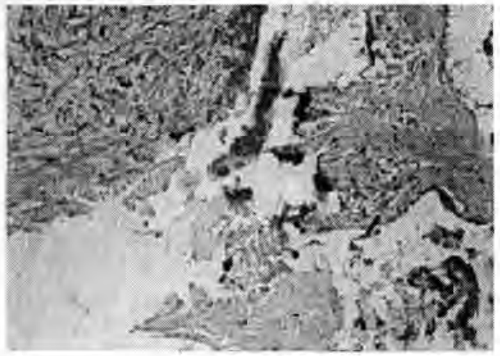


Fig. 3.

The question is: which is the stimulus inducing the thrombi formation in a large cardiac cavities from the right side of the heart? For answering is necessary a preview in the patient history. It is any relation with SLE diagnosed few years ago and with the correspondent therapy indicated for cure? It could be possible.

SLE is the most common connective tissue disorder and may affect any organ in the body (1,2,3,4). Systemic lupus erythematosus (SLE), an autoimune disease, affects women more frequently than men, as in our case, the cardiovascular involvment being an important cause of death (5,6), where the heart may also be affected secondary by systemic or pulmonary hypertension (9). Morphoclinical evaluation of the patient revealed a significant cardiac involvement reffering to the pericardium, myocardium and endocardium in various ways.

Virmani (6,10) noted the SLE as a cause of acute pericardial effusions in 20-42% of cases, and represents only 4% of causes of chronic pericarditis with pericardial effusions with or without drug relation, as well. Silver (11,12) considers that, in SLE, the pericardium is the most commonly involved tissue and appreciated that pericarditis or pericardial effusion develops in more than 30% of affected individuals; he also noted that if cardiac tamponade occurs occasionally, the constriction is rare. Cervera (12) also observed pericardial effusons at 27% of patients with SLE, founding acute, subacute and chronic inflammation of the serosal membranes, as well. He noted that in the acute phase, the mezsothelium is covered by fibrinous exudate that gradually becomes thicker and opaque, leading in time to partial or complete obliteration of the pericardial cavity, but constrictive pericarditis was appreciated as a rare complication in SLE.

Using indium-111-antimyosin Fab imaging, Morguet (12) demonstrated myocardial involvement in patients with SLE, and Fye (11) showed that clinical features of myocarditis may correlate with myositis. We didn't identify myocardial mononuclear inflammation in our case because of no myocyte presence on cardiac biopsy.

Silver (12) appreciated that the mortality rate from ischemic heart disease in SLE patients is estimated to be nine times higher than expected. As well as Silver, we also evidentiated the presence of cardiac ischemic risk factors such as hypertension and hyperlipidemia at our patient, her coronary artery disease correlating with the duration of SLE and steroid use, and Spence (12) considered that corticosteroids accelerate atherosclerosis in SLE patients. This affirmation was sustained by Roberts (11) who revealed in a group of 21 women with SLE, and ages between 16 and 36 years, over 75% cross-sectional area narowing by atherosclerosis of one or more coronary arteries in 10 of them. In proper cases, Wilson (12) noted that the most myocardial infarcts occuring in young SLE patients are caused by coronary atherosclerotic disease, and only few cases are the result of coronary vasculitis, and some are related by SLE drugs. As well as the others pathologists (9,13), Olsen (5) considers that the association between SLE, atherosclerosis (ATS) and myocardial infarction is very well documented, and SLE in the absence of ATS may also affect the myocardium through lupus arteritis lesions.

Roberts (12) evidentiated that cardiac conduction tissue may show scarring or inflamation, as well, luminal narrowing of the SA and AV node arteries being a common feature in these cases. From Davies observation results (7), since there is a considerable amount of collagen connective tissue in the conduction system, it is not surprising to find that SLE affects the conduction system to varying degrees and may be associated with AV block or other arrhythmias. Davies (7) demonstrated histolgicaly the complete replacement of the AV node by granulation tissue in lupus.

Libman and Sachs reported (12) endocardial lesions at autopsy in four patients with SLE. They consisted of thrombotic vegetations involving any of the four cardiac valves plus the atrial and ventricular endocardium. They observed that vegetations were also present on the ventricular mitral valve surface, extending from there to the left ventricular endocardium, toward papillary muscles. Some valves were also thickened with fibrous tissue. Roberts (12) suggested, that with modern therapy for SLE, the valve lesions, of nonbacterial thrombotic endocarditis type, seen at autopsy, could show more evidence of healing, with fibrosis and valvular distortion resulting in regurgitation. As well Roberts, we consider that the thickening of the mitral valve could be a consequence of organization of the endocardial lesions.

We also appreciate that the right cardiac failure, secondary to pulmonary hypertension, registered in our case, could create right cardiac stasis and conditions for apical ventricular thrombus formation. Through the organization of the thrombus could result the apical right ventricular endocardial mass consisting from fibrotic tissue in diferrent stages of organization as demonstrated on endocardial biopsy.

The pleuropulmonary manifestations (e.g., pleuritis with or without pleural effusion) occur in 50% of cases, affirmed Edward (13). More serious lesions in the lung include acute or chronic lupus pneumonitis and pulmonary hypertension. Edwards considers that the pulmonary hypertension, that occurs in about 14% of patients with SLE, is caused by lupic vasculitis. Apart from pleuritis and interstitial fibrosis following interstitial pneumonitis, Olsen (5) revealed on necroptic specimens, that the pulmonary vessels presented a necrotising arteritis and thrombotic oclusion similar to those found in the kidney at SLE patients.

Slavin (12) observed in a study, that cyclophosphamide (CP) can induce cardiomyopathy; the signs and symptoms of cyclophosphamide cardiotoxicity appeared within 10 days after iniation of therapy, and part of patients died with congestive cardiac failure. The patients were affected if the drug dosage exceeded 1,55 g/m per day. Clinically, this drug's toxic effect is acute in onset and not the result of cumulative dosage. As well as Buja (12), we appreciated that, also in our case, not the dosage but the combination therapy for SLE disease, and SLE disease per se, could alter the myocardium. Cardiactoxicity is marked by cardiomegaly, microvascular fibrin thrombi, pulmonary vascular congestion, increased end-diastolic volume, and pericardial effusions. Ferrans (12) described that the adverse effects of high doses of CP appears secondary to capillary endothelial damage. This leads to blood extravasation, interstitial edema, fibrin deposition, and foci of necrosis in the adjacent myocardium, characterized structurally by extensive contraction bands, myofibrillar lysis. These lesions heal by fibrosis. The drug may also cause a fibrinous pericarditis.

Amstrong (12) reviewed the adverse effects of corticosteroid therapy on the cardiovascular system, because the corticosteroids (CS) have a significant influence on the metabolism with disturbance of it, with secondary involvement of various organs. They also were present in our case, consisting from hypercholesterolemia, obesity, osteoporosis, peptic ulcer and diabetes mellitus.

CONCLUSIONS

We can conclude that the clinical picture of this case was the result of complex pathogenic admixture between SLE disease and medication adverse effects. For that a significant importance is the continuing clinical and lab monitoring of the patients treated for SLE for early identifying of other vital involved organs, the adverse effects of the used drugs, and the permanent communication with the patients for rapid adresability to specialists in such cases.

REFFERENCES

1. Mogoş Gh., LES, in: *Mica Enciclopedie de Boli Interne*, Mogos Gh. eds., Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 601-603.
2. Robbins S.L., The Heart, in: *Pathologic Basis of Disease*, Cotran, Kumar, Robbins eds., Ed. W.B. Saunders Company, New York, 1999, 544-564.
3. Roberts J., Simon L.K., The Heart, in: *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, vol II, Silverberg S.G. eds., Ed. Churchill Livingstone, London, 1997, 1362-1370.
4. Stanley M., The Heart, in: *Diagnostic Surgical Pathology*, Sternberg S.S. eds., Ed. Raven Press, 1944, 1183-1197.
5. Olsen E.G.J., Degenerative and Connective-tissue Disorders of the Cardiovascular System, in: *The Pathology of the Heart*, Olsen E.G.J. eds., Ed. The Macmillan Press LTD, 1980, 81-92.
6. Virmani R., Disease of the pricardium., in. *Atlas of Cardiovascular Pathology*, Virmani, Burke, Farb, Atkinson eds., Ed. WB Saunders Company, 2001, 103-106.
7. Davies M.J., Pathology of Chronic Acquired AV Block, in: *Pathology of Conducting Tissue of the Heart*, Ed. Butterworth & Co. Ltd, 1871, 63-120.
8. Sheppard M., Cardiomyopathy, in: *Practical Cardiovascular Pathology*, Sheppard M., Davies M.J. eds., Ed. Oxford University Press, 1998, 103-149.
9. Pomerance A., Connective-Tissue Disorders, in: *The Pathology of the Heart*, Pomerance A., Davies M.J. eds., Ed. Blackwell Scientific, London, 1975, 234-341.
10. Burke A., Cardiomyopathies, in: *Cardiovascular pathology*, Virmani, Burke, Farb, Atkinson eds., Ed. WB Saunders Company, 2001, 179-231.
11. Gallo P., D'Amati, Cardiomyopathies, in: *Cardiovascular Pathology*, Silver, Gotlieb, Schoen eds., Ed. Churchill Livingstone, 2001, 285-318.
12. Silver, Connective-tissue Disorders, in: *Pathology of the heart and the great vessels*, Waller B.F. eds., 1998.
13. Eduard M., Connective-tissue Disorders, in: *Cardiovascular System*, vol X, Symmers W.S.C. eds., 1980, 43-100.
14. Egner W., The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE, *J Clin Pathol*, 2000, 53, 424-432.
15. Jackson M., Lack of specificity for antibodies to double stranded DNA found in four commercial kits, *J Clin Pathol*, 1991, 44, 246-250.
16. Spickett G., SLE, in: *Oxford Handbook of Clinical Immunology*, Oxford University Press, 1999, 291-297.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY FOR UPPER LIMB ISCHEMIC DISEASE

Al. Grigorovici, V. Gavrilovici, R. Popa
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
3rd Surgical Unit

THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY FOR UPPER LIMB ISCHEMIC DISEASE (Abstract): We treated in 2001 in our clinic two patients with upper limb ischemic disease. Both patients had chronic pain and cyanosis of the fingers, with trophic disorders and partial amputations of distal phalanges. They were previously submitted to medical treatment with no result. We present the technique used, resectional thoracoscopic sympathectomy including T2 and T3 ganglia. First of the patients was operated on bilaterally in two successive operations, the second one only on the right side. There was an uneventful postoperative evolution with good immediate and short term results. **Key words**: THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY, RESECTION, ISCHEMIC DISEASE

Thoracic simpathectomy for upper limb hyperhidrosis represent one of the main clinical applications of the surgical interruption of intrathoracic autonomic neural pathways. The advent of video-thoracoscopy have led to a large adoption of endoscopic transthoracic route as the preferred technique for upper limb sympathectomy for the treatment of a wide variety of disorders (1,2). We present 2 cases operated on in year 2001 in our Unit for upper limb ischemia.

MATERIAL AND METHODS

In June 2001 *patient S.I.* , 49 years old, was admitted in our service presenting pain and cyanosis of left hand fingers. There were bilateral trophic disorders of distal phalanges and second left finger had distal phalange amputated. The simptoms were present for several weeks despite medical treatment and intensified few days before admission.

We decided to perform a left thoracoscopic sympathectomy, since cyanosis and pain were more intense on that side.

After selective intubation and 45 degrees lateral patient positioning, the trocars were introduced as follow: one for telescope in the 5th intercostal space on median clavicular line and two 5 mm ports for manipulation in the 3rd space, on anterior and posterior axillary line, respectively. We identified 2nd rib neck, we performed disection of the 2nd and 3rd ganglia with an L-shaped hook cautery and we resected the sympathetic chain above and below indicated levels , respectively. A thoracic drain was left in place for 24 hours. At 7 days after the operation there was no cyanosis and we excised the necrotic delineated zones.

Controlateraly we performed, one month later, with same technique, resection of sympathetic ganglionar chain (including T2 and T3 ganglia) for persistance of pain and cyanosis in right fingers. The result was favorable immediately after the operation.

The second patient, M.I., 45 years old, was a heavy smoker and had panangeitis, bilateral lower limbs amputations (thigh level) and amputations of distal phalanges of 2nd and 3rd left fingers and 2nd right finger. He was admitted for cyanosis and pain of the right fingers who not responded to medical treatment. We performed a right thoracoscopic sympathectomy, using the above described technique. Evolution was very good, right fingers becoming warm immediately after the operation; pain and cyanosis dissapeared soon, too.

RESULTS

First patient came for assessment two times: 3 and 6 months after last operation. There was no pain and, excepting discrete cyanosis of left fingers, no other complaints. Second patient was seen only once, 3 months after the sympathectomy. He had no pain and no cyanosis on the operated side.

DISCUSSION

Sympathectomy has been described for the treatment of a wide variety of disorders. Thoracic sympathectomy is performed for relief of hyperhidrosis, reflex sympathetic disease, Raynaud's disease and upper extremity ischemia. Recent progress in endoscopic technology has led to the almost universal adoption of endoscopic transthoracic routes the preferred technique for upper limb sympathectomy and rekindled interest in thoracic splanchnicectomy as a treament for pancreatic pain (2,3,4).

There are numerous statistics regarding hyperhidrosis treatment by thoracoscopic sympathectomy (5,6,7,8).

Depending on the availability of an operating thoracoscope and surgeon's experience there are variations regarding number of ports used (one to three).

There are also discussions regarding the two techniques used : ablation of the upper part of the sympathetic trunk (by electrocoagulation or laser destruction of the trunk and/or white and grey rami comunicantes) or by electroresection and extirpation of the appropriate ganglia (6,9). A review on this issue concludes resection gives better results, both on short and long term, but is more demanding and requires more refined surgical skills than ablation. American surgeons, who operates in an outpatient setting, prefer ablation which is easier, more rapid to achieve and may be completed with a resection (resympathectomy) if needed (9). We opted for resection in both cases, ganglia extirpation being confirmed by pathologist.

CONCLUSIONS

Thoracoscopic sympathectomy seems to be a useful and safe method. Our results are still encouraging and need a confirmation on a larger lot of patients.

REFERENCES

1. Krasna M.J., Jiao X., Sonett J. et al., Thoracoscopic sympathectomy, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2000, 10, 314-318.
2. Cohen Z., Levi I., Pinsk I. et al., Thoracoscopic upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis-the combined pediatric, adolescent and adult experience, *Eur J Surg*, 1998, 164 (Suppl 580), 5-8.
3. Worsey J., Ferson P.F., Keenan R.J. et al., Thoracoscopic pancreatic denervation for pain control in irresectable pancreatic cancer, *Br J Surg*, 1993, 80, 1051-1052.
4. Cuschieri A., Shimi S.M., Crosthwaite G. et al., Bilateral endoscopic splanchnicectomy through posterior thoracoscopic approach, *J R Coll Surg*, 1994, 39, 44-47.
5. Adams D.C.R, Wood S.J., Tuloh B.R., Baird R.N. et al., Endoscopic transthoracic sympathectomy : experience in the southwest of England, *Eur J Vasc Surg*, 1992, 6, 558-562.
6. Tan V., Nam H., Results of thoracoscopic sympathectomy for 96 cases of palmar hyperhidrosis, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 4, 244-246.

7. Zacherl J., Huber E.R., Imhof M. et al., Long term reuslts of 630 thoracoscopic sympathectomies for primary hyperhidrosis : the Vienna experience, *Eur J Surg*, 1998, 164 (Suppl 580), 43-46.
8. Gossot D., Toledo I., Fritsch S., Celerier M., Thoracoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis : looking for the right operation, *Ann Thorac Surg*, 1997, 64, 975-978.
9. Hashmonai M., Assalia A., Kopelman D., Thoracoscopic sympthectomy for palmar hyperhidrosis. Ablate or resect?, *Surg Endosc*, 2001, 15, 435-441.

NOUTĂŢI

GREUTATEA LA NAŞTERE ŞI AGREGAREA FAMILIALĂ A IRT

Greutatea la naştere şi istoricul familial de boala renală terminală au fost arătate a fi independente de dezvoltarea ulterioară a insuficienţei renale terinale. Studiul de faţă a încercat să pună în evidenţă relaţia ce poate să existe între greutatea la naştere (greutea mică la naştere este asociată cu o reducere congenitală a numărului de nefroni) şi agregarea familială a insuficienţei renale terminale. Studiul, efectuat în Carolina de Sud, a folosit un lot de 387 pacienţi care au început dializa, între 1993 şi 1997, şi la care a au fost disponibile date despre greutatea la naştere şi istoricul familial de insuficienţă renală teminală. Pentru evaluarea riscului familial de insuficienţă renală terminală în cazul unei grutăţi mici la naştere (< 2500g) sau a unei greutăţi mari la naştere (> = 4000g), s-a utilizat analiza de regresie multiplă. Un istoric familial de insuficienţă renală terminlî, la rude de gradul 1 sau 2, a fost întilnit în 24 % din cazuri. Nu s-a remarcat o diferenţă semnificativă între frecvenţa istoricului familial pozitiv printre cazurile cu greutate mică la naştere şi cele cu greutate normală (risc ratio 0,32 ; CI 0,11- 0,34). Înregistrarea greutăţii mici la naştere sau a greutăţii normale sau mari, nu a remarcat o sporire a agregabilităţii familiale a insuficienţei renale terminale. Dimpotrivă, se poate afirma că greutatea mare la naştere se asociază cu scăderea riscului familial de dezvoltare a insuficientei renale terminale (Fan Z.J., Lackland D.T., Kenderes B., Krisher J., Freedman B.I., Impact of birth weight on familial aggregation of end-stage renal disease, *Am J Nephrol*, 2003, 23, 117-120).

Mihaela Munteanu

IMPACTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE ASUPRA CALITĂŢII VIEŢII

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă au o deteriorare importantă a calităţii vieţii, adesea subestimată. Un studiu epidemiologic larg de prevalenţă a insuficienţei cardiace şi disfuncţiei sistolice a ventriculului stâng, desfăşurat în Marea Britanie, pe o populaţie de peste 6000 persoane (Echocardiographic Heart of England Screening - ECHOES) a realizat, alături de evaluarea clinică şi ecocardiografică, aprecierea calităţii vieţii prin completarea unui chestionar cu 36 întrebări. Bolnavii cu insuficienţă cardiacă au relevat o diminuare a calităţii vieţii de mai mare amplitudine comparativ cu alte afecţiuni cronice cardiace (hipertensiunea arterială, angina pectorală, infarctul miocardic, fibrilaţia atrială) sau necardiace (bronşită cronică, artrite). Alături de diminuarea capacităţii fizice, ei prezintă scoruri mai reduse ale testelor psihologice, de inserţie socială, de sănătate mentală. Ameliorarea prin tratament a clasei NYHA de insuficienţă cardiacă realizează o îmbunătăţire a acestor scoruri. Pe lângă prognosticul nefavorabil, asemănător neoplaziilor, insuficienţa cardiacă duce la perturbări severe ale calităţii vieţii, de aceea un obiectiv major al intervenţiei terapeutice este şi influenţarea calităţii vieţii odată cu îmbunătăţirea prognosticului. (Hobbs F.D.R., Kenkre J.E., Roalfe A.K, Davis R.C., Hare R., Davies M.K., Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfuncion on quality of life, *Eur Heart J*, 2002, 23, 1867-1876).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

MALADIA RENDU-OSLER: EXEMPLU DE AGREGARE FAMILIALĂ A UNEI BOLI GENETICE

F. Mitu[1], Sânziana Lovin[1], Cristina Rusu[2], Magda Mitu[1],
T. Georgescu[1], G.I. Pandele[1], M. Covic[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală, Spitalul Clinic de Recuperare
2 Catedra de Genetică medicală

OSLER-WEBER-RENDU DISEASE: AN EXAMPLE OF A FAMILY CLUSTERING IN A GENETIC DISORDER (Abstract): The case of a 75 years old woman with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is presented. This condition is an autosomal dominant mucocutaneous and visceral fibrovascular dysplasia in which telangiectasia, arteriovenous malformations and aneurysms may be widely distributed throughout the cardiovascular system. It is usualy recognized as a "triad" of telangyectasia, recurrent epistaxis and a family history of the disorder. **Key words**: HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA, IMPRINTING, FAMILY CLUSTERING

Pacienta C.M., 75 ani, se internează în Clinica a VI-a Medicală, Spitalul Clinic de Recuperare, pentru hemoragii linguale şi epistaxis recidivant, astenie, dispnee de decubit.

Simptomatologia a debutat la 48 ani prin sindrom hemoragipar reprezentat de gingivoragii şi epistaxis recidivant şi prin apariţia de telangiectazii cutaneo-mucoase la nivelul feţei, buzelor, limbii, degetelor. Este diagnosticată cu maladia Rendu Osler şi se recomandă tratament simptomatic (hemostatice, terapie de substituţie cu preparate de fier). Evoluţia se caracterizează prin accentuarea manifestărilor hemoragice, cu apariţia de repetate episoade de hemoragii digestive superioare (HDS), tot mai accentuate ca frecvenţă şi intensitate, necesitând internări succesive în secţiile de terapie intensivă. Endoscopiile digestive superioare au evidenţiat multiple telangiectazii sângerânde la nivelul mucoasei esogastro-duodenale. De la 70 ani se instalează progresiv sindromul anemic cu evoluţie cronică, cu valori ale hemoglobinei (Hb) de 7 - 8 g%, ajungând la scăderi de 3 - 4 g%. O tentativă de oprire a epistaxisului prin rinorafie a eşuat după un an.

Anamneza familială evidenţiază numeroase alte cazuri în familie, cu transmitere conform criteriilor pentru auosomal dominant (fig. 1). Se remarcă penetranţa crescută şi expresivitatea variabilă. Atrage atenţia afectarea mai frecventă a sexului feminin, deşi boala se transmite autosomal dominant (fenomen numit imprinting) şi debutul din ce în ce mai precoce la fiecare generaţie (anticipaţie).

La *examenul fizic* se remarcă paloarea accentuată sclero-tegumentară, prezenţa telangiectaziilor tegumentare (dispuse malar, pe piramida nazală, buze, faţa dorsală a mâinilor, pulpele degetelor) şi mucoase (limbă, palat moale); torace cifotic (prin osteoporoză); cardiac: fibrilaţie atrială cu ritm mediu şi suflu sistolic III/VI apexian; TA normală (120/80 mmHg).

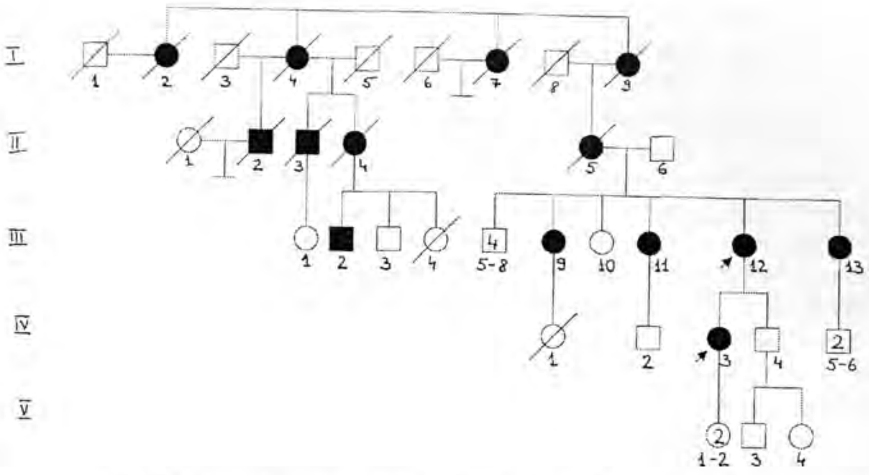


Fig. 1. Arborele genealogic al familiei cu boala Rendu Osler

Tabloul hematologic şi biochimic este dominat de anemie (Hb=5,7 g%), cu aspect microcitar, regenerativ, fier seric=50g%, explicată prin episoadele hemoragice repetate. Ecg obiectivează fibrilaţia atrială şi discrete modificări ischemice (aplatizare de T). Ecocardiografia relevă insuficienţă mitrală gradul II, modificări de ateromatoză valvulară şi fibroză septală, cu FE de 50%. Consultul ORL evidenţiază telangiectaziile nazale şi repermeabilizarea foselor nazale după rinorafie.

În *concluzie*, pacienta prezintă un sindrom hemoragipar cu evoluţie îndelungată, determinat de prezenţa telangiectaziilor sângerânde tegumentare şi mucoase, cu predominanţa, ca severitate, a HDS repetate şi cu sindrom anemic secundar sever. Se adaugă fibrilaţia atrială cronică de natură ischemică, cu fenomene de insuficienţă cardiacă, accentuate de existenţa sindromului anemic. Modificările clinice particulare - telangiectaziile - şi agregarea familială importantă fac ca diagnosticul clinic să fie facil: maladia Rendu Osler Weber sau telangiectazia hemoragică ereditară.

Telangiectazia hemoragică ereditară (HHT - Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia) Osler-Weber-Rendu este o displazie vasculară transmisă autosomal dominant, cu penetranţă crescută şi expresivitate variabilă, caracterizată prin formarea de telangiectazii şi malformaţii arterio-venoase (MAV) la nivelul pielii, mucoaselor şi viscerelor, fiecare localizare putând avea manifestări hemoragice, dată fiind fragilitatea peretelui vascular ectaziat. Manifestările cutanate apar cel mai frecvent la nivelul feţei, buzelor, urechilor, feţei dorsale a mâinilor şi pumnilor, pulpei degetelor, dar şi în alte zone. Telangiectaziile mucoase pot fi localizate la nivel nazal, bucal, gastrointestinal, conjunctival, tract urinar. Manifestările hemoragice respiratorii apar mai precoce decât hemoragiile digestive. Se apreciază că vârsta minimă de debut a epistaxisului este de 12 ani (90% devenind manifest până la 21 ani). Prin metode angiografice s-au descoperit diverse tipuri de angiodisplazii viscerale cuprinzând anevrisme arteriale, şunturi arterio-venoase (inclusiv fistule arterio-venoase minuscule), mase conglomerate angiectatice, flebectazii şi angioame cu localizare pulmonară, hepatică, renală, coronariană, pericardică, retiniană, cerebrală (1,2,3,4,5).

MAV pulmonare sunt importante cauze de morbiditate, unele suficient de mari pentru a provoca insuficienţă cardiacă; emboliile paradoxale pot duce la infarcte sau abcese cerebrale. Ciroza hepatică poate apare ca urmare a telangiectaziilor hepatice. Se estimează că 8% din pacienţi ar prezenta telangiectazii hepatice, din care peste 2/3 dezvoltă ciroză hepatică. S-au descris MAV renale la un pacient cu HHT, cu hematurii repetate şi colici renale datorate obstrucţiei ureterale prin cheaguri. În 1989 s-au descris ectazii coronariene fără semne de ateroscleroză la pacienţi cu HHT, iar în 1907 s-a comunicat cazul unei paciente cu HHT care a dezvoltat o colecţie pericardică masivă cu tamponadă cardiacă, lichidul extras fiind hemoragic. Afectarea oculară constă în telangiectazii conjunctivale şi retiniene. Afectarea neurologică este urmarea MAV intracraniene, traduse clinic prin crize migrenoase şi AVC cel mai des hemoragice sau emboliilor cerebrale.

HHT se transmite *autosomal dominant*. Majoritatea cazurilor sunt heterozigote. Cazurile homozigote sunt rarisime (în familii cu consanguinizare crescută). Copiii homozigoţi prezintă malformaţii angiomatoase extensive ale majorităţii viscerelor. Boala are penetranţă crescută (97-100%).

Frecvenţa estimată a bolii este de 1-2/100000 locuitori, cu o rată a mutaţiei de 2/100000. Datorită expresivităţii variabile, este posibil ca prevalenţa bolii să fie subestimată. În 1994 s-a stabilit că prevalenţa a fost mult subestimată, sugerându-se o prevalenţă posibilă a genei mutante de 1 la 16500 locuitori (6,7,8,9,10).

Gena responsabilă pentru HHT se găseşte pe CRS 9q, locusul genei mutante fiind 9q 33 - 9q 34.1. Heterogenitatea genică a fost dovedită prin studii de linkage. Astfel, s-au descoperit familii în care gena mutantă nu este localizată pe 9q. Prima genă descoperită (cea de pe 9q) a fost denumită HHT1, iar a doua, mai puţin frecventă în populaţie, HHT2 (pe 12q11-q14). Recent a fost descris şi tipul III de maladie Rendu-Osler (HHT3), pentru care gena mutantă încă nu a fost localizată, dar în care frecvenţa MAV pulmonare este intermediară între HHT1 şi HHT2 (11).

Mc. Allister a stabilit că endoglina, o proteină fixatoare de TGF beta, este cheia patogenezei HHT, datorită localizării genei sale codante, a expresiei şi funcţiei sale. HHT este prima afecţiune umană datorată mutaţiei în familia receptorilor TGF.

În 1990 s-au reconstituit computerizat telangiectaziile cutanate pe baza secţiunilor histologice de 1 - 2 mm. S-au materializat: angiectazii, comunicări directe arterio-venoase, infiltrat mononuclear perivascular, leziuni telangiectatice sclerodermiforme - compuse din dilatări ale venulelor postcapilare şi infiltrat perivascular, nevi rubini (cherry angiomas) - rezultaţi din dilatarea venulelor postcapilare, fără infiltrat perivascular (12).

Tratamentul bolii este simptomatic şi conservator: hemostatice (etamsilat, acid tranexamic, vitamina K), combinaţii estroprogestative, mai ales în tratamentul epistaxisului (menţin integritatea endoteliului telangiectatic, produc metaplazie endotelială de acoperire), danazol (androgen slab de sinteză), metode mecanice (meşajul foselor nazale), terapie de susţinere (expandare volemică, masă eritrocitară în sângerări masive, terapie marţială în anemia secundară). Tratamentul intervenţional constă în: hemostază chirurgicală (palatorafie, glosorafie - cazul fiicei pacientei), embolizarea terapeutică a MAV pulmonare (13,14,15).

Diagnosticul prenatal al bolii nu este posibil deocamdată (16,17).

Diagnosticul pozitiv se stabileşte când 3 din cele 4 criterii (epistaxis, telangiectazii, leziuni viscerale, anamneză familială pozitivă) sunt prezente. La cei cu două manifestări diagnosticul este incert, dar rămân

sub observaţie. La cei cu un criteriu diagnosticul este improbabil. Se impune totuşi *diagnosticul diferenţial* al telangiectaziilor şi al sindromului hemoragipar. Telangiectaziile sunt prezente şi în alte afecţiuni: telangiectazii liniare în acneea rozacee; sindromul ataxie-telangiectazie (angiectazii liniare pe conjunctiva bulbară în copilărie); telangiectazii în lupusul eritematos sistemic (asociate cu leziuni discoide); telangiectazii plane în sclerodermie sau în asociere cu alte modificări în sindromul CREST; telangiectazii periunghiale în lupusul eritematos, sclerodermie, dermatomiozită.

Cauza sindromului hemoragipar este uşor de stabilit în prezenţa leziunilor cutanate caracteristice; este necesară totuşi diferenţierea de peteşiile din sindroamele hemoragipare de cauză vasculară sau trombocitară, precum şi de sângerările din alte afecţiuni ca sindromul Marfan, Ehlers-Danlos sau pseudoxantoma elasticum, boala von Willebrand, purpura trombotică trombocitopenică. Angiodisplazia colonică se caracterizează prin hemoragii digestive superioare repetate. În sindromul Kasabach-Merritt manifestările vasculare apar sub forma unui hemangiom gigant tuberos ce determină trombopenie şi coagulare intravasculară diseminată prin stază sangvină la acest nivel.

Particularităţile cazului: vârsta înaintată de debut a epistaxisului (48 ani, când se ştie că vârsta medie de apariţie a epistaxisului este de 12 ani); prezenţa unei boli cardiace dispneizante la o pacientă anemică; existenţa fenomenelor de anticipaţie şi imprinting în cadrul acestei familii.

BIBLIOGRAFIE

1. Plauhu H., de Chadarevian J.P., Bideau A., Robert J.M., Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population, *Am J Med Genet*, 1989, 32, 291-297.
2. Porteous M.E.M., Burn J., Proctor S.J., Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis, *J Med Genet*, 1992, 29, 527-530.
3. Vase P., Holm M., Arendrup H., Pulmonary arteriovenous fistules in hereditary haemorrhagic telangiectasia, *Acta Med Scand*, 1985, 218, 105-109.
4. Nikolopoulos N., Xynos E., Vassilakis J.S., Familial occurrence of hyperdinamyc cierculation status due to intrahepatic fistulae in hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Hepatogastroenterology*, 1988, 35, 167-168.
5. Kurnik P.B., Heymann W.R., Coronary artery ectasia associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Arch Int Med*, 1989, 149, 2357-2359.
6. Muller J.Y., Michailov T., Izrael V., Bernard J., Maladie de Rendu-Osler dans une grande famille saharienne, *Nouv Presse Med*, 1978, 7, 1723-1725.
7. Tuente W., KliniK und Genetik der Oslerschen Krankheit, *Z Menschl Vererb Konstitutionsl*, 1964, 37, 221-250.
8. Bideau A., Brunet G., Heyer E., Plauhu H., Robert J.M., An abnormal concentration of cases of Rendu-Osler disease in the Valserine valley of the French Jura: a genealogical and demografic study, *Ann Hum Biol*, 1992, 19, 233-247.
9. Guttmacher A.E., McKinnon W.C., Upton M.D., Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in seach of the genetics community, *Am J Med Genet*, 1994, 52, 252-253.
10. McDonald M.T., Papenberg K.A., Ghosh S., Glatfelter A.A., Biesecker B.B., Helmbold E.A. et al; A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34, *Nature Genet*, 1994, 6, 197-204.
11. Sholvin C.L., Hughes J.M.B., Tuddenham E.G.D., Temperley I. et al, A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3, *Nature Genet*, 1994, 6, 205-209.
12. Braverman I.M., Keh A, Jacobson B.S., Ultrastructure and three-dimensional organisation of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia, *J Invest Derm*, 1990, 95, 422-427.

13. Flessa H.C., Gluek H.I. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): management of epistaxis in nine patients using systemic hormone therapy, *Arch Otolaryng*, 1977, 103, 148-151.
14. Harrison D.F., Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia, *Laryngoscope*, 1982, 92, 314-320.
15. Bolognia J.L., Braverman I.M., Skin manifestations of internal disease, in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1998, 310-328.
16. Dakeishi M., Shioya T., Wada Y. et al., Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan, *Hum Mutat*, 2002, 19, 140-148.
17. Shovlin C.L., GuttmacherA.E., Buscarini E. et al., Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome), *Am J Med Genet*, 2000, 91, 66-67.

NOUTĂŢI

O NOUĂ ERĂ ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ - DECRIPTAREA GENOMULUI AGENTULUI PATOGEN AL MALARIEI

OMS a anunţat recent decriptarea a două genomuri, cel al parazitului *Plasmodium falciparum* - agentul patogen cel mai de temut al malariei- şi cel al ţânţarului *Anopheles gambiae* - vector major al parazitului, marcând un moment important în sănătatea publică pe plan mondial. În ultimul deceniu, campaniile împotriva paludismului au suferit breşe din cauza apariţiei mecanismelor de rezistenţă la insecticide a vectorilor şi la chimioterapice a parazitului. În prezent, rezistenţa la clorochină, medicament de primă alegere, s-a generalizat în Africa; la sulfadoxină-pirimetamină, medicament de a doua intenţie, mai eficient, dar mai scump, s-a observat, de asemenea, apariţia chimiorezistenţei în zonele hiperendemice din estul şi sudul Africii. Codurile genetice, prin ele însele, nu servesc la nimic în absenţa unor echipe de cercetători specializaţi în punerea în practică a acestor informaţii. În ultimii doi ani, s-au format peste o sută de specialişti în Asia, Africa şi America Latină, pentru a dezvolta medicamente şi insecticide noi pe baza informaţiilor oferite de cartografierea genomurilor. (***, Decoding of malaria genomes opens new era in public health, *WER*, 2002, 77, 43, 362-363).

Mihaela Grigoriu-Merchez

CONCEPTE NOI DESPRE DISFUNCŢIA DIASTOLICĂ ŞI INSUFICIENŢA CARDIACĂ DIASTOLICĂ

Factorii ce determină apariţia insuficienţei cardiace diastolice se pot clasifica în factori intrinseci (miocardici) şi extrinseci, ce ţin mai ales de modificările hemodinamice. Factorii intrinseci includ o serie de modificări la nivelul cardiomiocitelor cu afectarea homeostaziei calciului şi alterarea proceselor de contracţie-relaxarea miocardice. Alţi factori afectează citoscheletul cardiomiocitar, mai ales proteinele endosarcomerice: titina, nebulina, actinina, miomesina şi proteina M. Aceste componente pot fi afectate reversibil (când sunt depolimerizate de agenţi fizici sau chimici) sau ireversibil, situaţie în care apare insuficienţa cardiacă hipodiastolică. Funcţia diastolică mai poate fi afectată şi de activarea endotelială, atât pe cale neuronală cât şi hormonală: sistemul renină-angiotensină-aldosteron, stress-ul oxidativ, donorii de oxid nitric. Prin prisma acestor date, tratamentul ideal în această afecţiune ar trebui să prevină aceste mecanisme: să îmbunătăţească homeostazia calciului, să contracareze activările neurohormonale şi să prevină fibroza miocardică. (Zile M.R., Brutsaert D.L., New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure. Causal Mechanisms and Treatment, *Circulation*, 2002, March 26).

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

INTOXICAŢIA CRONICĂ CU PLUMB - O CAUZĂ „UITATĂ” A SINDROMULUI ANEMIC

Ioana Dana Alexa[1], Irina Ligia Mihalache[2], Larisa Panaghiu[3], Florentina Palade[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica IV Medicală-Nefrologie
2 Disciplina de Medicina Muncii
3 Disciplina de Medicină Internă, Spitalul Clinic „C.I. Parhon” Iaşi

CHRONIC LEAD POISONING - A „FORGOTTEN” CAUSE OF ANEMIA (Abstract): We present the case of a female patient with a chronic hypersideremic anemia associated with digestive and neurological symptoms, with a long time ignored toxic history. The diagnose was based on very high levels of lead in serum and urine, very high levels of D-aminolaevulinic acid in the urine, and the presence of basophilic stippling of erythrocytes in the smear of the patient. Lead intoxication was due to ingestion of home-made alcohol (domestic devices made from lead mixtures) and of yogurt preserved in lead-glazed mugs. **Key words**: LEAD, ANEMIA, CHRONIC INTOXICATION

Expunerea profesională la plumb, întâlnită în numeroase locuri de muncă (în industria metalurgică, de acumulatoare, mase plastice, la fabricarea şi utilizarea vopselelor, lacurilor şi emailurilor care conţin plumb, etc), este bine cunoscută şi atent monitorizată astfel încât cazurile de intoxicaţie profesională sunt mai rare şi îmbracă forme clinice mai uşoare, cu anemie discretă.

Intoxicaţia neprofesională cu plumb este însă destul de frecventă, nu numai la noi în ţară ci în toată lumea şi îmbracă forme clinice mai grave (colica saturnină), anemia fiind constantă şi severă.

Cauza principală în intoxicaţia neprofesională este consumul de alcool fabricat clandestin în instalaţii artizanale care utilizează ţeavă de plumb (prepararea de ţuică, whisky) sau consumul de diverse produse alimentare (vin, cidru, murături, iaurt, etc.) conţinute în vase emailate cu plumb.

OBSERVAŢIA CLINICĂ

Relatăm cazul pacientei C.A., de 53 de ani, din mediul rural, care se internează pentru astenie fizică marcată, vertij, tulburări ale capacităţii de concentrare, dureri difuze abdominale, greţuri. Din antecedentele personale patologice menţionăm că este diagnosticată în urmă cu 7 ani cu sindrom anemic probabil megaloblastic, deoarece pacienta a urmat tratament cu vitamina B_{12} timp de 4 ani, tratament pe care nu-l mai urmează de 3 ani. Din istoric reţinem apariţia, de mai multe luni, a sindromului astenic cu agravare progresivă. De câteva săptămâni apar durerile abdominale care se accentuează, motiv ce determină internarea.

Examenul clinic relevă: tegumente şi mucoase palide, suflu sistolic pluriorificial, tahicardie moderat (FV = 104/min), dureri abdominale difuze, spontan şi la palpare, bradipsihie, tulburări ale memoriei datelor recente. Antecedentele, simptomele neurologice şi examenul clinic ne-au orientat către o anemie pernicioasă dar explorările paraclinice au relevat anemie severă (Hb = 7 g%), normocromă (HEM = 28 pg), normocitară (VEM = 84 m^3), regenerativă (reticulocite = 423.000/mm^3). Nu am găsit o cauză de hemoragie internă (endoscopia, irigoscopia şi examenul genital au fost normale) şi nici semne de hemoliză (testul Coombs negativ, absenţa corpilor Heinz şi a hiperbilirubinemiei). În acest moment am considerat necesară reevaluarea anamnestică şi clinică a cazului prin prisma unei cauze toxice a anemiei. Reluarea amănunţită a obiceiurilor casnice ale pacientei a relevat faptul că găteşte în vase de lut smălţuite, prepară băuturi alcoolice prin metode artizanale (alambic de răcire din ţeavă de plumb) şi utilizează apa din fântâna satului, nerecomandabilă pentru copii.

Rezultatele probelor toxicologice efectuate în Clinica de Medicina Muncii confirmă suspiciunea de intoxicaţie cronică cu plumb:

- plumburia spontană = 162,5 mg/l (N < 80 mg/l)
- plumbemia spontană = 113 mg% (N < 40 mg%)
- coproporfirinuria este prezentă +++ (N = absentă)
- acidul D-aminolevulinic (D ALA) = 205 mg/l (N = 10 mg/l)

Am considerat că sindromul anemic şi manifestările digestive şi neurologice sunt în contextul intoxicaţiei cu plumb iar pacienta a fost transferată în Clinica de Medicina Muncii în vederea iniţierii tratamentului chelator.

Tratamentul chelator s-a efectuat cu edetamin ($EDTACaNa_2$), sarea monocalcică disodică a acidului etilendiamintetraacetic, în doze de 1 g de 2 ori pe zi, o cură fiind de 5 zile. În cazul pacientei noastre, după prima cură de dezintoxicare s-au eliminat 19.229,6 mg Pb iar după a doua cură 11.356 mg Pb. Ancheta epidemiologică efectuată cu această ocazie a relevat prezenţa unor valori extrem de mari de plumb în ţuica preparată şi consumată în casă (1495 mg/l Pb) şi în laptele bătut păstrat în vase de ceramică smălţuite cu vopsele pe bază de oxizi de plumb (1742 mg/l Pb).

DISCUŢII

Intoxicaţia cronică cu plumb se realizează cel mai frecvent pe cale orală sau inhalatorie. Copiii absorb prin mucoasa digestivă aproximativ 50% din cantitatea de săruri de plumb ingerată faţă de adulţi care absorb doar 10-20% (2). Absorbţia plumbului din tractul digestiv este favorizată de o alimentaţie săracă în calciu, proteine, fier, ca şi de un tranzit intestinal încetinit. Calea inhalatorie (sub formă de aerosoli, ceţuri, pulberi) este principala cale de absorbţie a plumbului în mediul industrial. Se admite că aproximativ 30% din plumbul inhalat este absorbit la nivel pulmonar. Particulele de plumb din alveole străbat epiteliul şi ajung astfel în vasele sanguine (3). Odată ajuns în sânge plumbul circulă legat de hematii (95-98%), fixat de lipoproteinele membranare, şi numai 2-5% în plasmă. Este extrem de difuzibil, traversând cu uşurinţă membranele celulare, inclusiv bariera hemato-encefalică şi cea placentară (1,7).

Distribuţia şi depunerea plumbului în organism se realizează iniţial (primele zile după absorbţie) în ţesuturile moi (ficat, splină, rinichi, miocard, ţesut gras), ulterior în ţesutul osos şi anume în traveele spongioasei, de unde poate fi mobilizat şi în compactă (90% se depune în epifiza oaselor lungi), unde depunerea este definitivă. Depunerile în ţesutul osos se realizează funcţie de bilanţul calciu/fosfor, variaţia pH-ului sanguin, concentraţia hormonului paratiroidian şi a vitaminei D, astfel explicându-se trecerea plumbului în circulaţia generală şi provocarea intoxicaţiei cu plumb după viroze respiratorii, administrarea intempestivă de parathormon, scăderea calciului în alimentaţie, etc. (4,5).

Manifestările clinice sunt polimorfe şi reflectă ubicuitatea toxicului în organism: dureri abdominale, cefalee, iritabilitate, oboseală, artralgii, neuropatie motorie periferică, tulburări de concentrare şi ale memoriei datelor recente. Uneori apare lizereu gingival (Burton), mai ales în expunerile de lungă durată (6).

Mecanismele de acţiune ale plumbului sunt diverse:

- Inhibarea enzimatică se realizează fie prin fixarea plumbului pe grupa sulfhidril a componentei proteice a enzimelor, fie prin deplasarea altor ioni metalici biologic activi din metalo-enzime. În plus, Pb interferă cu procesele de oxido-reducere celulară, favorizând apariţia stress-ului oxidativ.
- Lezarea sistemului vascular, provocând vasospasm cu vizǎ mai ales cerebrală sau renală.
- Producerea unei hemolize intravasculare.

Anemia severă ce apare în intoxicaţia cu plumb se produce prin mai multe mecanisme:

- Hemoliză intravasculară
- Acţiune toxică asupra măduvei hematoformatoare
- Interferă cu sinteza hemoglobinei prin blocarea enzimelor SH-dependente: ALA dehidraza, PBG oxidaza, CPG decarboxilaza şi hemsintetaza (fig. 1).

Plumbul este sechestrat în hematii unde interferă cu sinteza hemului şi a globinei, determinând apariţia unei anemii normo sau hipercromă; puncţia sternală poate evidenţia prezenţa de sideroblaşti inelari iar pe frotiul sanguin periferic se pot găsi punctaţii bazofile.

Intoxicaţia cronică cu plumb induce demielinizarea periferică, cu creşterea timpului de conducere nervoasă şi paralizie, mai ales a muşchilor extensori ai mâinii şi piciorului. Afectarea sistemului nervos central se datorează alterării protein-kinazei C şi se manifestă prin tulburări de echilibru, de memorie, bradipsihie, culminând cu encefalopatia saturnină.

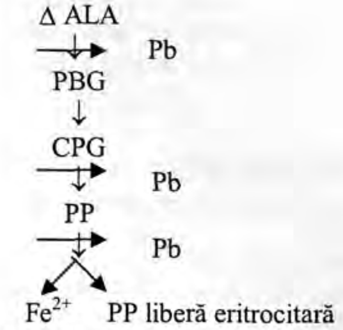


Fig. 1. Mecanismele de producere ale anemiei din intoxicaţia cu plumb (Δ ALA = acidul delta aminolevulinic, PBG = porfobilinogen, CP = coproporfirina, CPG = coproporfirinogen, PP = protoporfirină).

Plumbul se elimină predominent pe cale urinară, printr-un proces dependent de filtrarea glomerulară şi excreţia tubulară. Din acest motiv, intoxicaţia cronică cu plumb se asociază frecvent cu nefrită interstiţială şi insuficienţă renală cronică. Timpul de semiviaţă al plumbului este de aproximativ 25 de zile în sânge, aproximativ 40 de zile pentru ţesuturile moi şi > 25 ani pentru ţesutul osos (5,6).

Profilaxia este de maximă importanţă în aceste cazuri. Depistarea unui caz cu intoxicaţie cronică cu plumb într-o aşezare rurală (în cazul nostru depistarea s-a făcut prin intermediul elucidării cauzei unui sindrom dureros abdominal nespecific la o pacientă cu un sindrom anemic vechi) trebuie însoţită de o anchetă epidemiologică minuţioasă, cu îndepărtarea obiectelor casnice incriminate şi educarea populaţiei din comunitatea respectivă, accentuând asupra faptului că intoxicaţia este mai frecventă şi mult mai severă la copii (1,2,7).

Reîntoarcerea la utilizarea vaselor de ceramică şi a metodelor „din bătrâni" de preparare a băuturilor alcoolice duce la

reapariţia, pe scară largă, a cazurilor de intoxicaţie cronică cu plumb cu manifestări diverse ce fac ca aceşti pacienţi să fie spitalizaţi în servicii de hematologie, neurologie, psihiatrie, întârziind diagnosticul şi sancţiunea terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. Byth P.L., General management of drug overdose and poisoning, *Curr Therapeutics*, 1983, 7, 99-115.
2. Davies D.M., *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 3rd ed., Ed. Oxford University Press, Oxford.
3. Henry J., Volans G., *ABC of Poisoning. Part 1. Drugs*, British Medical Association, London, 1984.
4. Tsuchiya K., Lead, in: *Handbook of the Toxicity of Metals*, vol. 2, Friberg, Nordberg, Vouk eds., 1986, 298-353.
5. Vale J.A., Meredith T.J., *Concise Guide To the Management of Poisoning*, 3rd ed., Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
6. CDC, Preventing lead poisoning in young children, US Department of Health and Human Services, Washington, 1991.
7. Oxford Textbook of Medicine, 3rd ed., Weatherall, Ledingham, Warrell eds., 1995, vol. 1, 1109-1011.

NOUTĂŢI

STATUSUL NUTRIŢIONAL LA COPIII HEMODIALIZAŢI CRONIC

Sunt foarte puţine studii pediatrice care monitorizează statusul nutriţional folosind rata de atabolism proteic normalizată (nPCR), precum si tratamentul malnutriţiei protein calorice prin nutriţie parenterală intradialitică (IDPN). Un studiu efectuat la Serviciul de Nefrologie de la Texas Children's Hospital din Huston, SUA, a comparat nPCR cu nivelul albuminelor serice, ca marker pentru statusul nutriţional şi eficacitatea tratamentului prin IDPN la trei adolescenţi trataţi prin hemodializă în unitatea de dializa pediatrică. La toţi pacienţii s-a remarcat încetarea pierderii în greutate şi începerea creşterii ponderale în primele 6 săptamâni de la iniţierea IDPN. Valorile medii ale modificărilor procentuale ale greutăţii lunare precum şi a indexului de masă corporală (BWI) au fost semnificativ mai mici în perioada de dinaintea iniţierii IDPN (-0.61+/-2.70 şi -1.3+/-2.7) faţă de cea din timpul tratamentului cu IDPN (1.8+/-2.1 şi 1.3+/-2.1) ($P<0.02$). Doi pacienţi au atins greutatea ideală şi tratamentul cu IDPN a fost întrerupt după 5 luni. Pacienţii au primit zilnic 150% din raţia recomandată pentru a putea obţine un spor ponderal şi al BWI. Nivelul lunar al nPCR a fost semnificativ mai mic in perioada de dinaintea inţierii IDPN faţă de perioada de după inţierea acestei terapii (1.05+/-0.36 versus 1.35+/-0.37, $P<0.05$), în timp ce nivelul lunar al serumalbuminelor nu a înregistrat diferenţe între cele doua perioade (3.7+/-0.8 versus 3.8+/-0.6). Studiul a demonstrat că IDPN este un tratament eficient la adolescenţii cu malnutriţie protein-calorica aflaţi în terapie de substituţie renalî, la care recuperarea ponderală prin nutriţie enteralî nu reuşeşte să recupereze deficitul ponderal. nPCR s-a dovedit superior albuminelor serice ca marker al statusului nutriţional la acest tip de pacienţi malnutriţi (Goldstein S.L., Baronette S., Gambrell T.V., Currier H., Brewer E.D., nPCR assessment and IDPN treatment of malnutrition in pediatric hemodialysis patients, *Pediatr Nephrol*, 2002, 17, 531-534).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

TWO CASES OF MARFAN SYNDROME

Doina Butcovan[1], Cătălina Arsenescu[2], Gr. Tinică[2], E. Sandică[2],
Cleopatra Borza[1], Monica Neamţu[3], G.I.M. Georgescu[2]
University of Medicine Medicine "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Pathology
2 Department of Medical Cardiology, Cardiology Center
3 Department of Cellular and Molecular Biology

TWO CASES OF MARFAN SYNDROME (Abstract): The early identification of the Marfan Syndrome should be essential for the prevention of the aortic dilatation and dissection, but the wide phenotypic expression of the disorder makes the clinical diagnosis very difficult. The aim of this study is to emphasise the necessity of a widely applicable method of morpho-clinical diagnosis. The diagnosis was confirmed on surgical biopsies from ascending aortic wall and aortic cusps, using routine morphological techniques. The macroscopical examination revealed a thin ascending aortic wall, presenting a transversal intimal tear, without secondary dissecting hematoma, and an aortic dilated annulus, producing aortic regurgitation. Microscopically, the diagnosis was supported by the identification of cystic medial necrosis, a specific degenerative lesion in the Marfan Syndrome, in patients with or without family history of aortic aneurysms. This study defines the morpho-clinical changes of the disease, emphasising the necessity of a permanent monitorisation of the patient after surgery, due to the risk of late complications. **Key words**: ANEURYSMS, CYSTIC MEDIAL NECROSIS, MARFAN SYNDROME

The Marfan Syndrome (MS) is an inherited autosomal dominant disorder of the connective tissue involving many organ and systems (1). Molecular studies have shown that patients with MS have mutations in the fibrillin-1 gene (FBN-1), fibrillin-1 being a major glycoprotein component of the extracellular microfibrils (2,3), that is abundantly represented in most tissues and organs, explaining the pleiotropic clinical changes present in most of the patients (4).

The clinical diagnosis of the MS relies upon a combination of major and minor clinical signs, classified in 1986 (Berlin Nosology), and revised in 1996 by an experts' consensus panel (Ghent Nosology) (2,3). The most characteristic clinical manifestations in Marfan syndrome are skeletal anomalies, ectopia lentis and cardiovascular lesions (5,6,7,8). The phenotypic expression of this condition varies among cases. Some patients present only a part of the whole clinical picture, with the involvement of a single organ, justifying the nomination of the disease as Marfan forme fruste (7). The cardiovascular features typically include the progressive dilatation of the proximal aorta, leading to aortic dissection or rupture. Additionally, dilatation of the aortic ring may cause aortic valve incompetence and regurgitation. Structural abnormalities of the mitral valve leaflets and annulus often lead to mitral valve prolapse, with or without regurgitation. Left untreated, the cardiovascular lesions reduce life expectancy in the affected individuals, dissection of the ascending aorta being the leading cause of premature death (9). During the last two decades careful follow-up of the cardiovascular status of Marfan syndrome patients, combined with prophylactic aortic-root replacement, and a judicious use of beta-adrenergic-blocking agents decreased the cardiovascular morbidity and mortality (9). Today, individuals with Marfan Syndrome undergoing surgical replacement of the aorta with prosthesis improve their life expectancy, this treatment being consistent with increased survival (10).

MATERIAL AND METHODS

We studied the surgical biopsies from two patients : a 45 years old man presenting with retrosternal pain, progressive dyspneea and palpitations, and an aortic aneurysm history ; and a 14 years old boy, with no previous cardiovascular history, suffering at presentation of recent severe retrosternal pain and progressive dyspneea. In both cases clinical, echocardiographic and coronarografic signs established the diagnosis of aneurysm of ascending aorta and dissection of ascending aorta confirmed by surgery. The second patient had three involved organs, presenting also cutaneous atrophied striae, pectus carinatum and reduced extension of the elbows.

The patients were operated under extracorporeal circulation. The surgical procedure consisted in the excision of a segment of 5.5 cm long from the dilated proximal segment of the aorta and the replacement of the aortic valve. The specimens were fixed in buffered 10% formalin for 12 hours and quite totally sampled. Samples were processed using routine paraffin embedding, cutting (5 mm) and hematoxilin and eosin (HE), elastic Van Gieson (EVG) and Alcian Blue (AB) staining.

RESULTS

The two patients underwent a proximal aortic resection for aortic annuloectasia and aortic valvular replacement. In both cases the macroscopical examination revealed an aneurysmal dilatation of the aortic root that was accompanied by the thinning of the media. The inner side of the ascending aorta presented a transversal intimal tear, the first of about 2 cm and the second of only 0.8 cm long. This cross intimal tear was continued with a short longitudinal medial dissection, without the development of a dissecting hematoma. The aortic cusps were also thin, presenting in the first case a slight fibrous thickening along the free borders and in the second case a translucent appearance. The standard histological examination revealed characteristic MS lesions in the ascending aortic wall and aortic valve in both studied cases. In the first case, the aorta exhibited a cystic medial necrosis (fig. 1), that is an essential morphological feature for dissection in MS and the aortic valve involvement was characterised by sponge-like elastic fibre fragmentation and by proximal valvular extension of the aortic dissection line. The aorta also presented an abrupt intimal tear, continued by an initial medial dissection at the level of the external third of the aortic wall, and a fibrotic adventitia with stenotic vasa vasorum. The intimal tear was produced by an abrupt separation of multiple elastic laminae units, with protruding elastic fibre ends in the phalse lumen, which was continued by the aortic wall dissection at the level of external third of the media. The arterial media showed various degrees of degenerative lesions, such as elastic laminae fragmentation, which were best evaluated with elastic Van Gieson (fig. 2), and cystic medial necrosis, demonstrated better by using the Alcian Blue staining (fig. 3), that marks positive mucoid material. The adventitia was irregularly thickened with a variable degree of fibrosis, probably as a result of the connective organization of previous cleavage spaces in the external arterial wall. The aortic valve, with a preserved architecture, exhibited only slight morphological changes, such as fibrous thickening along the valvular free borders, fragmentation of the sponge-like elastic laminae favouring the tendency to a longitudinal valvular dissection. In the second case, we identified at the level of the aorta and aortic valves the same histological changes corresponding for Marfan Syndrome. The landmark for aortic annuloectasia and dissection was cystic medial necrosis (CMN), consisting in large pools of proteoglycans or medial cystic-like structures, medione-

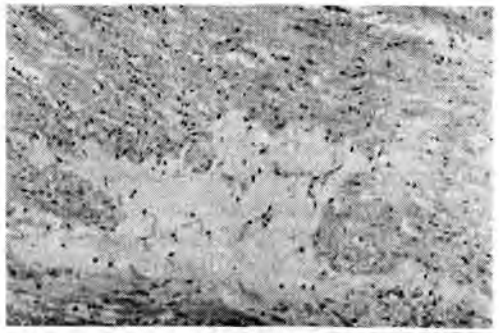


Fig. 1.

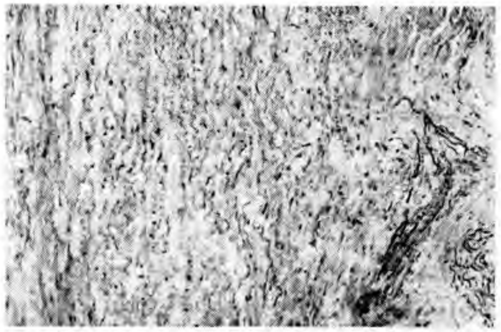


Fig. 2.

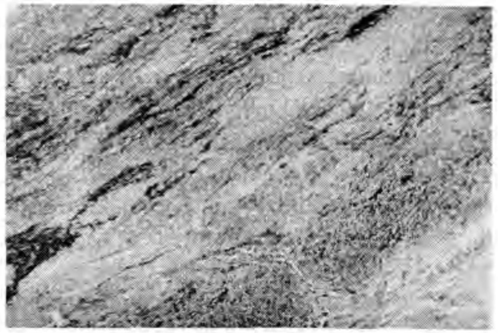


Fig. 3.

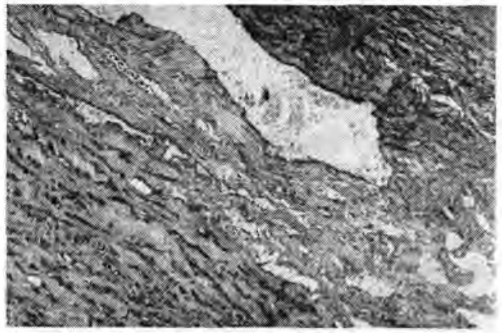


Fig. 4.

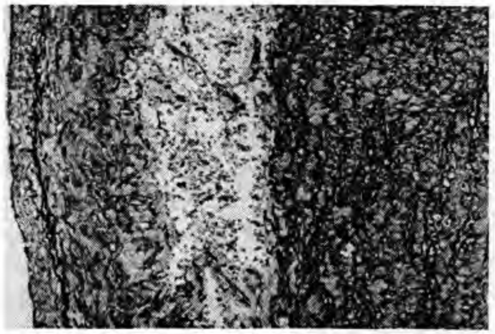


Fig. 5.

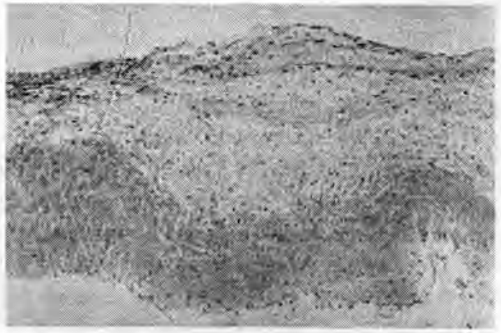


Fig. 6.

crosis, as an apparent loss of nuclei in the media, and from elastic fibre fragmentation (fig. 4). This medial degeneration varies in magnitude, consisting in mild to moderate areas of elastic fragmentation and minimal to severe accumulation of mucoid material at intimo-medial level. The intimal and medial mucoid degeneration was associated with focal recent intramural haemorragic dissection as well (fig. 5). The aortic valves presented the fragmentation of the elastic laminae replaced by large myxomatous areas, located at the valvular margins as well (fig. 6).

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

It is well known that MS has a primary genetic defect, enconding the connective tissue protein fibrillin-1. The fenotypic manifestations are due to the production of abnormal fibrillin (2). According to AHA statement (21), the genetic testing in MS is currently regarded as only an adjuvant to diagnosis, due to various mutations in the fibrillin gene. As a consequence of a high variability in disease expression, international expert pathologists established the criteria necessary for reliable identification of MS. Two diagnostic algorithms were developed, the Berlin System (1988), and the Ghent System (tab. I), in an attempt to decrease the rate of false positive diagnosis by increasing the quantity and specificity of the physical manifestations needed for diagnosis.

Clinical criteria for diagnosis of complete MS is based on 2 conditions: family history of MS and clinical picture of organ involvement, resulting in the following situations: 1) in case of existing family history (the presence of a major MS criterion in the family history) identification of one major criterion in an organ system and involvement of a second organ system are needed; 2) in case of absent family history identification of major criteria in two or more different organ systems and involvement of a third organ system is needed. In MS fruste type there are evident clinical manifestations at the level of a single organ, such as the heart, the patient presenting only cardiovascular manifestations.

According to AHA clinical diagnostic criteria we appreciated the first case as a MS fruste type, where the heart was the single involved organ, presenting two major criteria in a positive MS history patient. The second case was a complete MS, due to involvement of three organs, heart with two major criteria present (aneurysm of ascending aorta and dissection of ascending aorta), skeletal system with two major criteria present (pectus carinatum and reduced extension of the elbows) and a third organ involved, the skin; with a minor criterion present (cutaneous atrophied striae) in a patient with no MS history.

Macroscopically, Lie (6) described in patients with MS three patterns of cardiovascular involvement: saccular aneurysms of the ascending aorta, dissection of the entire aorta and mitral valve prolapse, which may or may not be associated with an aortic valvular disease. In our case, only the first two lesions were present, in association with an aortic valve incompetence. In agreement with Lie, we consider dilatation of the aortic root the first affected part of the aorta, while Davies (5) appreciates the aortic root dilatation as a secondary abnormality, developing after aortic ascending ectasia and leading to aortic regurgitation.

In the cases described by Davies (5), the aneurysms were placed not only in the ascending aorta, but in the descending thoracic and abdominal aorta, as well. According to Edwards (10), after an annuloectasic presentation, other parts of the thoracic aorta may become dilated in time. Such involvment may be localised to discrete segments of the aorta or be more general, but localised dilatation can progress to generalised disease. Not unexpectedly, the incidence of complications is lower with localised dilatation than with generalised aortic dilatation. It is well known that in normal population the aorta widens with growth in childhood, and also with increasing age in adults. Edwards (10), also noted that in older children with MS the rapid increase in aortic size is associated with an increased risk of complications, and he indicated the necessity of improving the early diagnosis of the syndrome and to predict aortic complications in children. Lie (6) also reported aneurysmal dilatation in MS involving pulmonary arteries, cerebral vessels and coronary arteries, as well.

Olsen (7) noted that the aortic dissection may be the initial cardiac presentation in patients with MS, and this event may occur without aortic dilatation. We believe that progression to aortic dissection could be an independent sign, but in our cases it was a secondary step in the evolution of the disease, being induced either by aortic medial degeneration, as a morphological substrate encountered in both our cases, or by hypertensive crisis which was present in the second case. Davies (5) considered that

TABELUL I

Clinical diagnosis in Marfan Syndrome
Criteria for diagnosis of Marfan Syndrome – Ghent System

System	Major criteria	Minor criteria	Diagnosis
Skeletal System	Pectus carinatum Pectus excavatum requiring surgery Reduced extension of the elbows Scoliosis	Pectus excavatum of moderate severity Joint hypermobility Dolicocephaly Enoftalmia Retrognatia	At least two major criteria or one major criterion and two of the minor criteria must be present
Ocular System	Ectopia lentis	Abnormally flat cornea Increased axial length of globe Hypoplastic iris	At least two of the minor criteria must be present
Cardiovascular System	Dilatation of the ascending aorta with or without aortic regurgitation Dissection of the ascending aorta Dilatation or dissection of the descending thoracic aorta in persons <50 years	Mitral valve prolaps with or without aortic regurgitation Calcification of the mitral annulus	One major criterion or only one of the minor criteria must be present
Skin System	none	Striae atrophicae not associated with weight gain Reccurent incisional herniae	One of the minor criteria must be present
Family or genetic history	Parent or child having these diagnostic criteria Presence of mutation in FBN1 known to cause MS	none	One of the major criteria must be present

the risk of dissection carries a mortality risk higher than 50%. We can conclude that a key step in the management of patients with MS is to anticipate the complications of aortic root dilatation and dissection, and to prevent them by early surgery.

We did not observe a coexistent mitral regurgitation in our cases, while Davies (5) described this aspect as being usually present. He also noted the presence of a major left ventricular dilatation, suggesting that it is caused by an abnormal structure of the cardiac interstitial tissue, however we consider that left ventricular enlargement is rather a consequence of the aortic regurgitation.

Microscopically, in agreement with Lie (6), we found in the wall of the aneurysm of ascending aorta severe elastic fragmentation, accompanied by loss of smooth muscle cells and large pools of mucoid material located between the remaining elastic lamellae. As well as Davies (5), Lie (6), and Olsen (7), recently Renu Virmani (11) noted that this histologic changes (elastic fragmentation, loss of smooth muscle cells, and pooling of proteoglycans), define aortic medial degeneration, and is also named cystic medial necrosis (CMN). Virmani (11) appreciated that this condition may also be present in mild degrees in normal aortas of older people, where CMN is considered to be primary or degenerative in nature. However, in most cases, there is a genetic predisposition to the development of extensive medial degeneration. So, the presence of CMN is typically associated with Marfan Syndrome, bicuspid aortic valve (BAV), idiopathic annuloaortic ectasia (AEA), as well as age-related hypertensive changes. She concluded that, the degree of medial degeneration is greater in the congenital conditions (eg., Marfan Syndrome, BAV, and AEA in young patients), as compared with age related acquired diseases, appeareance demonstrated morphometrically. Becker (12) evaluated the extent of CMN in three grades, based on the extent of cystic changes, elastic fragmentation, "medionecrosis" or loss of nuclei within the media and fibrosis. Virmani (11) also immunohistochemically showed, that the fragmentation of the elastic fibres was more prominent in patients with MS, as compared to elderly patients with mild medial changes. Finally, we conclude that the differences between these CMN changes, in normal and abnormal aortas, are rather quantitative than qualitative. Olsen (7) considered that the MS changes of the aortic valves are identical with those belonging to the prolapsing mitral valve, but we have not seen aortic wall myxomatous changes in the first case, these findings being present only in the second case. In the first case we found a normal, well preserved architecture of the aortic cusps, coexisting with a fibrous valvular thickening limited to the free borders of the aortic cusps. We consider that the fibrous thickening of the valvular margins resulted from hemodynamic trauma, denoting that the aortic regurgitation has been present for a long time. In opposition with this observation was the second case, where we found a relative disturbed architecture and extensive myxomatous areas involving valvular margins. The valvular sponge-like zonae exhibited a prominent fragmentation of the elastic tissue, with no increase in the valvular vascularity, as noted by Davies (5) in his notes.

We can conclude, according with AHA statement, that MS fundamentally remains a clinical diagnosis, and genetic testing for MS can only be regarded as an adjunct to diagnosis.

REFERENCES

1. Milewicz D.M., Michael F., Fisher N., Cosseli J.S., Fibrillin-1 mutations in patients with thoracic aortic aneurysms, *Circulation*, 1996, 94, 2708-2711
2. Sharon Scott Morey, AHA Assesses the impact of genotyping on diagnosis of genetic cardiac disease, *American Family Physician*, 1999, 15 May.
3. Barry J.M. et al., Impact of Laboratory Molecular Diagnosis on Contemporary Diagnostic Criteria for Genetically Transmited Cardiovascular Diseases: Hypertrophic Cardiomyopathy, Long-QT-Syndrome and Marfan Syndrome, *Circulation*, 1998, 98, 1460-1471.
4. Devereux R.B., Aortic Disease in Marfan's syndrome, *N Engl J Med*, 1999, 29, 357-359.
5. Davies M.J., Disease of the aorta. In: *Practical Cardiovascular Pathology*, eds. Mary Sheppard and M.J. Davies., Ed. Oxford University Press, 1998, 173-183.
6. Lie J.T., Pathology of blood vessels in metabolic disorders, in: *Vascular pathology*, eds. Lie and Stebbens, Ed. Chapman and Hall, 1995, 151-3
7. Olsen E.G.J., Degenerative and Connective-tissue Disorders of the Cardiovascular System, In: *The Pathology of the Heart*, eds. Olsen E.G.J., Ed. The Macmillan Press LTD, 1980, 81-92
8. Pyeritz R.E., McKusick V.A., The Marfan syndrome: diagnosis and management, *N Engl J Med*, 1979, 300:772-7.
9. Adams J.N., Trent T.J., Aortic complications of Marfan's syndrome, *Lancet*, 1998, November 28
10. Edwards W.D., Edwards J.E., Dissecting aortic aneurysm associated with risk of death, *Circulation*, 1978, 57: 1022-1025
11. Virmani R, Burke A.P., Aging changes od the aorta, in: *Cardiovascular Pathology*, eds. Silver M.D., Ed. Churchill Livingstone 2001, 475-479
12. Becker A, A case of fibromuscular dysplasia and aortic dissection, *Hum Pathol*, 1992, 23: 1438-1440.

NOUTĂŢI

MODALITĂŢI DE ÎNCETINIRE A PIERDERII FUNCŢIEI RENALE REZIDUALE

Funcţia renală reziduală este benefică pentru o dializă optimă, pentru o bună calitate a vieţii şi scăderea mortalităţii la pacienţii dializaţi. Un grup de autori din Munchen au efectuat un studiu prospectiv randomizat având drept scop analizarea efectelor calităţilor microbiologice ale lichidului de dializă asupra funcţiei renale reziduale după iniţierea hemodializei. Treizeci de pacienţi au fost desemnaţi la întâmplare pentru a efectua hemodializă cu dializat ultrapur dau convenţional. Pe parcursul celor 24 luni cât a durat studiul, au fost înregistrate la fiecare 6 luni Cl_{Cr}, valorile CRP şi IL-6, starea de hidratare, precum şi numărul episoadelor de hipotensiune şi înregistrarea tensiunii arteriale. Rezultatele au arătat că funcţia renală reziduală a înregistrat un declin în ambele loturi pe parcursul perioadei de studiu şi nu au fost diferenţe statistic semnificative între caracteristicile demografice (vârstă şi sex) renale (cauza insuficienţei renale terminale, funcţia renală reziduală, hipertensiunea, inhibitorii ACE) sau de tratament (kt/V), la recrutarea în lot. Folosirea dializatului mediu contaminat (până la 300 UFC/ml) a avut ca rezulta niveluri mai mari ale CRP şi IL -6şi o pierdere mai pronunţată a funcţiei renale reziduale. O analiză de regresie multiplă a arătat că trăsăturile microbiologice ale dializantului reprezintă o determinantă independentă a pierderii funcţiei renale reziduale. În concluzie, dializantul ultrapur, în combinaţie cu membrane sintetice high-flux sunt componente eficiente ale terapiei de substituţie renală, contribuind la încetinirea pierderii funcţiei renale reziduale la pacienţii hemodializaţi. Aceste caracteristici ale hemodializei îmbunătăţesc eficienţa dar sporesc costurile (Schiffl H., Lang S.M., Fischer R., Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17, 1814-1818).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

DOUĂ CAZURI DE SINDROM LÖWE

Cristina Rusu, M. Voloşciuc, M. Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

TWO CASES OF LÖWE SYNDROME (Abstract): Löwe syndrome is a form of X-linked mental retardation with short stature, cataracts, renal tubular dysfunction and hypotonia. We present 2 cases to illustrate this rare entity, but also to discuss the suggestive aspect of the face and to underline the importance of molecular tests for genetic counselling. Both cases associate ocular, cerebral and renal defects. Molecular tests changed the recurrence risk in the first family.

Key words: LÖWE SYNDROME, OCULO- CEREBRO-RENAL, OCRL

Prezentăm 2 cazuri cu Sindrom Löwe (SL) pentru a ilustra o entitate genetică rară, a sublinia aspectul sugestiv al faciesului şi importanţa testelor moleculare pentru sfatul genetic.

Cazul 1: băiat, 6 luni, primul copil al unui cuplu tânăr, aparent sănătos, neînrudit (al doilea copil - fată sănătoasă), născut natural, la termen, după o sarcină normală; a necesitat reanimare neonatală. Dezvoltare postnatală cu hipotonie şi retard psihomotor. Examen clinic: hipotrofie staturoponderală (T: -3DS; G: -4DS; Pc: -2DS), facies dismorfic (frunte înaltă şi lată, enoftalmie, mişcări oculare anormale, urechi mari - fig. 1), hipotonie musculară, retard psiho- motor marcat. Oftalmologic: cataractă congenitală bilateral. Neurologic: hipotonie musculară generalizată, reflexe osteo-tendinoase abolite. Urină: albumină prezentă. Examen oftalmologic normal la mamă Teste moleculare: o mutaţie nonsense în exonul 23 al genei OCRL (la copil şi la mamă).

Cazul 2: băiat, 13 luni, copil unic al unui cuplu tânăr, aparent sănătos, neînrudit, născut prin cezariană, după o sarcină normală. La 3 zile s-a stabilit diagnosticul de cataractă congenitală bilateral (tratată chirurgical la o lună). Dezvoltare postnatală cu hipotonie, retard psiho-motor marcat. Examen clinic: hipotrofie staturo-ponderală (T: -1DS; G: -2DS; Pc: -1,5DS), dismorfie facială - fig. 2 (frunte înaltă, pătrată, enoftalmie, nistagmus, nas lung şi lat, urechi mari), hernie ombilicală, hipotonie musculară, retard psiho-motor marcat. Oftalmologic: nistagmus orizontal, pseudofakie bilateral. Neurologic: hipotonie musculară, reflexe osteo-tendinoase diminuate. Urină: albuminurie, aminoacidurie. Mama refuză examenul oftalmologic. Teste moleculare în lucru.

DATE DIN LITERATURĂ

Sindromul oculo-cerebro-renal, descris în 1952 de Löwe, este o afecţiune genetică rară (1/200.000 nou născuţi vii), recesivă legată de X ce implică ochiul, creierul şi rinichiul. Afectează aproape numai băieţii, fetele purtătoare fiind asimptomatice (dar cu opacităţi cristaliniene specifice).

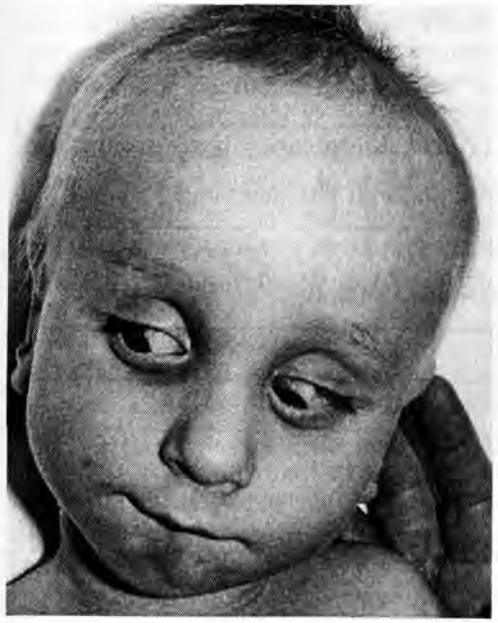


Fig. 1.

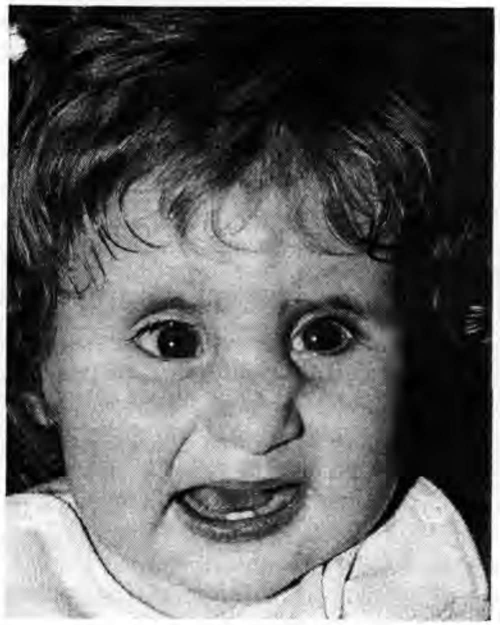


Fig. 2.

Afecţiunea este produsă de un defect al genei $OCRL_1$ (localizată pe Xq25-26) ce se întinde pe 58 Kb, este formată din 24 exoni şi codifică proteina $OCRL_1$ (8), o fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat, -5-fosfatază, localizată în membrana aparatului Golgi (4) şi implicată în transportul vezicular al enzimelor către lizozomi. Din cele 4 tipuri de inozitol 5-fosfataze, doar $OCRL_1$ este specifică pentru fosfatidil-inozitol 4-5 bisfosfat ($Pi_{4,5}P_2$). Celelalte izoenzime nu pot suplini absenţa $OCRL_1$. $Pi_{4,5}P_2$ are rol în generarea de mesageri secunzi (iP_3, DAG), polimerizarea actinei citoscheletice şi recrutarea şi activarea proteinelor implicate în traficul vezicular al enzimelor. Anomaliile $OCRL_1$ duc la creşterea $Pi_{4,5}P_2$ cu acumularea enzimelor lizozomale în spaţiul extracelular (o posibilă cauză de leziuni tisulare).

Tabloul clinic al SL asociază afectarea oculo- cerebro- renală cu dismorfie craniofacială specifică (craniu cu perimetru normal, dar cu bose frontale şi enoftalmie).

1. Manifestări oculare

a) cataracta congenitală, semn major, cu debut gestaţional precoce (primele 20 de săptămâni), este fiind consecinţa migrării anormale a epiteliului cristalinian embrionar (nu de cauză metabolică);

b) leucocoria bilaterală, datorată maturării cristaliniene întârziate, se asociază cu mioză şi microftalmie;

c) glaucomul lipseşte la naştere, apare în primul an, este bilateral, rezultat al defectelor anatomice;

d) mioza se datorează hipotrofiei muşchilor radiali ai irisului;

e) nistagmusul, de obicei prezent;

f) cicatricile cheloide corneene, progresive şi expansive, la 25% dintre pacienţi după 50 de ani.

2. Afectarea cerebrală constă în:

a) hipotonie musculară (semn major), cu retard motor, scolioză şi hernii. Reflexe osteo-tendinoase absente (până la 1 an).

TABELUL I

Protocol de investigare a unui pacient cu cataractă congenitală

Examen	Teste
Istoric	Traumatisme, expunere la radiaţii/droguri, boală sistemică, afecţiune maternă, cataractă familială (arbore genealogic)
Oftalmologic	Examinare cu lampa cu fantă, retinoscopie, oftalmoscopie, presiune intraoculară, gonioscopie, examinarea familiei
Pediatric	Examinare de către pediatru
Genetic	Examinare de către genetician
Laborator	Ac (rubeolă), cariotip (anomalii cromosomice), glicemie, Ca, P, fosfatază alcalină serică (hipo- PTH, pseudohipo- PTH), test VDRL, activitatea galacto-kinazei şi galactoz 1 fosfaturidil transferazei eritrocitare (galactozemie), aminoacizi plasmatici (homocistinurie), enzimele sintezei colesterolului (Smith Lemli Opitz, cerebro-tendino-xantomatoză), glucide urinare (galactozemie, deficit galactokinază), microscopie şi proteine urinare (Alport), aminoacizi urinari (Lowe), Cu urinar (Wilson)

b) retard mintal moderat, asociat cu tulburări comportamentale (2) (automutilare, iritabilitate, crize de furie, mişcări repetitive), convulsii (mioclonii, tonico-clonice).

3. **Manifestările renale** (semn cardinal) constau în:

a) proteinurie asociată cu acidoză, favorizează infecţiile urinare înalte;

b)calciurie, fosfaturie: cresc cu vârsta, cu osteomalacie, rahitism, fracturi, artrite, tenosinovite);

c)insuficienţă renală cronică (IRC) cu debut în decadele 2-3.

4. Unii pacienţi mai asociază: constipaţie, tulburări de creştere, boală chistică (derm, mucoase).

Tabloul biochimic al SL e definit prin modificări serice (creştere enzime musculare, α_2-globuline şi fosfatază acidă) şi urinare (exces de bicarbonat de calciu, fosfat, aminoacizi, proteine, L-carnitină).

Metodele imagistice utile pentru diagnostic sunt: ecografia oculară (când nu se poate vedea polul posterior, datorită cataractei) şi RMN craniană (evidenţiază o uşoară ventriculomegalie).

Pentru **stabilirea diagnosticului pozitiv** de SL se urmăreşte protocolul de diagnostic al cataractei congenitale (5) (tab. I).

Diagnostic diferenţial se face cu: alte forme de retard mintal legat de X cu afectare oculară (6), disfuncţie renală şi hipotonie (Wittwer, cerebro- oculo- genital, Goltz, Lenz, Arts şi Bertini), şi cu alte cataracte congenitale (tab. I).

Diagnosticul prenatal este necesar la sarcinile cu risc (la femei purtătoare); realizat prin teste moleculare şi măsurarea fosfatidil-inozitol- 4,5 bisfosfat- 5 fosfatazei în culturi de amniocite (7).

Evoluţie şi complicaţii: Cataracta netratată duce la nistagmus şi cecitate. Mulţi dezvoltă glaucom. În decadele 2-3 apar semne de IRC. Creşterea încetează la mai puţin de 20 de ani. Speranţa de viaţă (cu terapie adecvată) este de 30-40 ani. Decedează prin IRC, infecţii, boli respiratorii, crize epileptice.

Tratamentul SL vizează :

1. Înlocuirea pierderilor renale: Citrat de sodiu, acid citric (bicarbonat seric peste 20mEq/l), fosfaţi, vitamină D (osteomalacie), carnitină (în pierderi renale);

2. Tratamentul hipotoniei: fizioterapie, orientarea educaţiei spre încurajarea mersului;

3. Tratament anticonvulsivant;

4. Tratament chirurgical: înlocuire precoce a cristalinului (prima săptămână; asigură dezvoltarea cortexului vizual), implantare de valve artificiale (glaucom), excizie cicatrici corneene (radioterapie), corecţie a strabismului .

Depistarea heterozigotelor: la examenul oftalmologic apare cataractă sau opacităţi lenticulare (1). Manifestările oculare pot lipsi (penetranţă incompletă). Analiza moleculară a genei OCRL$_1$ este metoda specifică de diagnostic (3).

Sfat genetic: La femeile purtătoare 50% din băieţi pot fi afectaţi, iar 50% din fete purtătoare. Cele normale pot avea copii afectaţi datorită mutaţiilor noi (risc de recurenţă mic), sau a mozaicismului gonadic (risc mare).

Surse de erori: diagnostic incorect, evaluare incorectă a riscului şi sfat genetic neadecvat, monitorizare şi tratament incorect al disfuncţiilor renale, neîndepărtare în timp util a cataractei, evaluare greşită a glaucomului, ambliopiei şi/sau cicatricilor corneene şi eşec în maximizarea funcţiilor vizuale.

DISCUŢII

În ambele cazuri prezenţa cataractei congenitale cu hipotonie musculară, reflexe osteo-tendinoase diminuate şi retard psihomotor, asociată cu dismorfie facială caracteristică (frunte înaltă, enoftalmie şi urechi lungi) a ridicat suspiciunea de SL. Testele urinare confirmă afectarea renală. Dorim să evidenţiem importanţa testelor moleculare, atât pentru confirmarea diagnosticului, cât şi pentru sfatul genetic. În prima familie mama este purtătoare, deci are risc de 50% pentru alte sarcini (băieţi afectaţi sau fete purtătoare). Cuplul mai are o fiică la care la o evaluare ulterioară s-au luat teste ADN pentru elucidarea statusului de purtător (deci dacă are risc la rândul său de descendenţi afectaţi). Testele sunt în lucru. Alt aspect ce trebuie evidenţiat se referă la importanţa testelor moleculare pentru depistarea heterozigotelor – mama din prima familie nu prezintă opacităţi cristaliniene (iniţial fiind considerată normală), dar s-a dovedit a fi purtătoare a mutaţiei, ceea ce a crescut semnificativ riscul de recurenţă. Nu sunt alte persoane cu risc în familie. În a doua familie, deşi mama a refuzat examenul oftalmologic, testele moleculare vor orienta sfatul genetic.

CONCLUZII

Prezentăm două familii cu Sindrom Lowe pentru a ilustra această entitate genetică rară, dar şi pentru a sublinia aspectul sugestiv al dismorfiei faciale pentru diagnostic şi importanţa testelor moleculare pentru depistarea heterozigotelor, sfat genetic şi managementul familiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Delleman J.W. et al., Opacities of the lens indicating carrier status in the oculo-cerebro-renal (Lowe) syndrome, *J Pediatr Ophthalmol*, 1977, 14, 205-212.

2. Kenworthy L. et al., Cognitive and behavioral profile of the oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe, *Am J Med Genet*, 1993, 46, 297-303.
3. Lin T. et al., Molecular confirmation of carriers for Lowe syndrome, *Ophthalmol*, 1999, 106, 119-122.
4. Olivos I.M. et al., The oculocerebrorenal sdr gene product is a 105-kD protein localized to the Golgi complex, *Am J Hum Genet*, 1995, 57, 817-823.
5. Rimoin D. et al., *Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed., Ed. Churchill Livingstone, London, 1996, 2535-2554.
6. Stevenson R. et al., *XLMR*, Ed. Oxford University Press, Oxford, 2000, 214-216.
7. Suchy S.F. et al., First report of prenatal biochemical diagnosis of Lowe syndrome, *Prenatal Diag*, 1998, 18, 1117-1121.
8. Zhang X. et al., The protein deficient in Lowe sdr is a phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphate 5-phosphatase, *Proc Nat Acad Sci*, 1995, 92, 4853-4856.

NOUTĂŢI

TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC LA COPIII HEMODIALIZAŢI

Complicaţiile cardiovasculare sunt principalele cauze ale morbidităţii şi mortalităţii la adulţii aflaţi în program de dializă. Un grup de medici de la Departamentul de Cardiologie pediatrică a Spitalului Universitar de Copii din Zurich -Elveţia, au efectuat un studiu asupra aparatului cardiovascular al copiilor hemodializaţi, studiu centrat îndeosebi pe tulburările de ritm. Au fost incluşi în studiu 9 pacienţi cu vârsta de 15,6 ani +/- 4,1 ani la care s-au efectuat examinări electrocardiofăgrafice cuprinzând ECG ce 12 canale, ECG-holter, dispersia QT, semnalul mediu ECG şi testul de efort. S-au mai practicat echocardiaografia şi înregistrarea tensiunii arteriale pe 24 ore. Pacienţii se aflau în tratament cu hemodializă în medie de 7 luni (limite între 1 şi 29 luni). ECG-holter a relevat salve scurte de tahicardie ventriculară monomorfă lentă la doi pacienţi. Echocardiografia a fost normală, cu excepţia hipertrofiei ventriculare la doi pacienţi. Prin urmare, modificările de ritm cardiac au fost rare, tahicardia ventriculară monomorfă lentă fiind singura modificare importantă observată. Absenţa potenţialelor tardive şi a dispersiei QT sugerează că excitabilitatea electrică a miocardului şi recuperarea se păstrează la copiii cu hemodializă (Valsangiacomo E., Neuhaus T.J., Goetschel P., Bauersfeld U., Cardiac rhythm disturbances in children on hemodialysis, *Pediatr Nephrol*, 2002, 17, 837-841).

Mihaela Munteanu

GUST ŞI RECEPTORI GUSTATIVI

Cercetătorii C. Zuker şi N. Ryab au identificat o serie de proteine care intră în constituţia receptorilor gustativi pentru moleculele dulci şi amare. Un receptor denumit de cei doi cercetători T1R1+3, este activat, la mamifere, de diferiţi aminoacizi. Complexul molecular este format, de fapt, din doi receptori gustativi cunoscuţi deja (T1R1 şi T1R3) şi detectează aminoacizii formă *L* (necesari organismului) dar nu şi formele lor *D*. Identificarea receptorilor pentru diferite molecule (dulci, amare) a permis definirea unei familii T1R de receptori gustativi. Prin inserţie genică celule studiate *in vitro* au devenit purtătoare ale acestor receptori, în diferite asocieri şi au permis studiul răspunsului la activarea cu diferiţi aminoacizi responsabili de gustul dulce sau amar. În acest mod s-a constatat că unele asocieri de receptori nu detectează anumite gusturi în timp ce altele amplifică gustul iniţial. Studiile sunt importante în primul rând pentru înţelegerea mecanismelor senzaţiilor gustative dar şi pentru descoperirea de noi molecule care pot amplifica o anumită senzaţie gustativă, care vor fi, cu siguranţă, larg folosite în industria alimentară (This H., Gout et récepteurs, *PLS*, 2002, 296, 6-7)

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

CHISTUL HIDATIC CU LOCALIZARE RARĂ

Cr. Lupaşcu[1], Liliana Prescorniţă[1], Gabriela Cucu[1], C. Lupaşcu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgicală
2 Institutul de Medicină Legală Iaşi

RARE SITES OF HYDATIC CYST (Abstract): The aim of this case report is to underline that the hydatic disease is still a healthcare problem in our country. Moreover, the atypical site of the cyst, as shown in the report, is a rare event and sometimes, an intraoperative or histological finding. Difficulties could arise from the operative management, during the radical procedures, to preserve some anatomic important structures. Modern imagistic data will certainly improve the preoperative diagnosis. **Key words**: HYDATIC CYST, ATYPICAL SITE

Chistul hidatic reprezintă încă o problemă serioasă de patologie chirurgicală în ţara noastră, România situându-se din păcate printre ţările cu cea mai crescută incidenţă. Deşi localizarea hepatică este de departe cea mai frecventă pentru boala hidatică, practica chirurgicală a demonstrat că multe alte sedii ale parazitozei sunt perfect posibile. Evidenţieri ale unor hidatidoze splenice, renale, cerebrale, tiroidiene, diafragmatice (1,2), au făcut deja obiectul unor publicaţii din literatură sau comunicări ale clinicii noastre. Recent au fost operate în serviciu un chist hidatic voluminos cu punct de plecare osos şi un altul retroperitoneal, localizat în rădăcina mezocolonului transvers. Localizările hidatice rare pot pune adesea probleme de rezolvare chirurgicală mai ales în condiţiile tentativelor de chistectomie ideală sau de perichistectomie totală, în vederea evitării lezării organelor şi structurilor anatomice de vecinătate. În plus, precauţii trebuiesc luate împotriva posibilităţii de infestare în orice moment a organelor şi ţesuturilor de vecinătate

PREZENTAREA CAZURILOR

Caz clinic I. Bolnava P. E., în vârstă de 46 ani, casnică, din mediul urban, s-a internat în clinica noastră în luna septembrie 2001, trimisă de medicul de familie, pentru prezenţa unei formaţiuni tumorale în regiunea lombară dreaptă şi durere locală spontană şi la palpare.

Din antecedentele heredo-colaterale şi cele personale patologice nu s-au reţinut aspecte semnificative pentru patologia actuală.

Pacienta declară că în urmă cu aproximativ 5 ani a remarcat întâmplator, prin autopalpare, apariţia unei formaţiuni tumorale în regiunea lombară dreaptă, iniţial de mici dimensiuni, care a crescut lent, însoţită de durere locală la frig şi în timpul mişcărilor de flexie ale corpului. Examenul local a identificat la nivelul lombei drepte şi paravertebral o formaţiune tumorală ovoidală, de cca. 25/10 cm, bine delimitată, nedureroasă, de consistenţă elastică, cu suprafaţă netedă, puţin mobilă pe planul profund şi superficial.

La examenul obiectiv pe aparate şi sisteme nu s-au reţinut date semnificative pentru boala actuală. Curba termică, tensiunea arterială, pulsul periferic şi diureza, toate s-au înscris în limite normale.

Pentru precizarea diagnosticului dar şi pentru evaluarea stării actuale a bolnavei, s-au efectuat următoarele explorări complementare :

1. Explorări biologice : absenţa leucocitozei, VSH=71 mm la o oră şi 116 la 2 ore.
2. Ecografia abdominală : la nivelul regiunii lombare drepte - formaţiune transsonică de cca. 22/8 cm (fig. 1), cu multiple septuri în interior şi aspecte de vezicule fiice (fig. 2), situată în peretele posterior al abdomenului, începând de la 20 mm de planurile superficiale. Formaţiunea sugerează un chist hidatic.
3. Rgf. de coloană lombară : rectitudinea coloanei vertebrale lombare.
4. Rgf. toracică : calcificare cu diametrul de 6 mm, în câmpul pulmonar stâng.
5. Examenul RMN abdominal : formaţiune chistică ovoidală dezvoltată în peretele abdominal posterior drept, la nivelul musculaturii dorsale, mai precis în grosimea muşchiului pătrat al lombelor drept, de 205/70/52 mm,dispusă cu diametrul lung în sens vertical. Structura chistică are vezicule fiice în interior şi posibil membrana decolată la polul superior.

Datele de anamneză, examenele clinic si imagistice complexe au dus la diagnosticul de chist hidatic cu localizare musculară lombară. Intervenţia chirurgicală s-a impus, atât pentru confirmarea diagnosticului cât şi pentru cura propriu-zisă a chistului. S-a intervenit chirurgical, practicându-se o lombotomie dreaptă verticală centrată pe axul lung al formaţiunii. Secţiunea succesivă şi disecţia planurilor au permis evidenţierea tumorii chistice cu dimensiuni concordante cu cele descrise imagistic, de consistenţă moale - elastică. Formaţiunea chistică disociază fibrele musculare ale micului oblic şi transversului în regiunea postero-laterală dreaptă. Izolarea câmpului operator cu câmpuri de tifon îmbibate în ser clorurat hiperton. Chistectomie ideală. Lavaj iterativ abundent cu ser hiperton al câmpului operator. Hemostază cu electrocauterul. Refacerea musculaturii lombare în 2 planuri cu surjet de Vicryl 2-0. Drenaj supraaponevrotic aspirativ cu tub multiorificial, pentru 48 de ore.

Deschiderea ulterioară a tumorii chistice a confirmat aspectul de chist hidatic şi prezenţa în interior a numeroase vezicule fiice hidatice, unele ratatinate.

În perioada postoperatorie imediată s-a instituit un tratament cu Mebendazol po, 2 g/zi, continuat apoi şi după externare, timp de 28 zile.

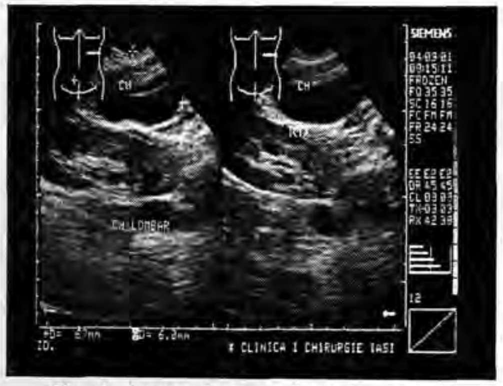


Fig. 1. Aspectul ecografic al formaţiunii lombare, tipic pentru un chist

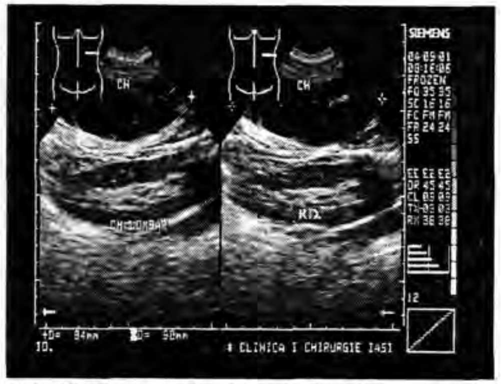


Fig. 2. Caracterul multivezicular al formaţiunii chistice

Evoluţia postoperatorie, iniţial simplă, s-a complicat în a 5-a zi cu apariţia unei tromboflebite gambiere drepte, motiv pentru care s-a început un tratament anticoagulant cu Heparină 30.000 U.I./zi, continuat apoi cu Trombostop.

Pacienta s-a externat în a 10-a zi postoperator, cu idicaţia de a continua tratamentul cu Mebendazol până la 28 de zile asociat cu tratamentul anticoagulant.

Controlul efectuat la o lună şi la 6 luni postoperator nu a evidenţiat nici un semn de recidivă hidatică locală sau la distanţă.

Caz clinic II. Pacienta C.A.-M., în vârstă de 26 ani, din mediul urban, s-a internat în Clinica I Chirurgicală în luna martie 2002, în condiţii de urgenţă, pentru durere abdominală intensă cu localizare în hipogastru şi fosa iliacă dreaptă, hipotensiune arterială, palpitaţii, transpiraţii, lipotimie, vărsături alimentare.

Din antecedentele personale patologice pacienta menţionează o operaţie cezariană în urmă cu 2 ani, dismenoree în ultimele 10 luni şi descoperirea întâmplatoare la un examen ecografic de rutină, în urmă cu 6 luni, a unui chist seros la nivelul ovarului drept.

Pacienta relatează apariţia bruscă, în plină stare de sănătate aparentă, a unei dureri foarte intense în hipogastru, durere care nu cedează la antalgicele uzuale şi se însoţeşte de vărsături alimentare frecvente, transpiraţii, lipotimii. Pacienta a precizat de asemenea că ultima menstruaţie avusese loc cu cca. o lună în urmă, normală ca flux şi durată. În momentul internării, pacienta a prezentat un episod lipotimic şi hipotensiune arterială (80/50 mmHg).

Examenul local a găsit o durere abdominală şocogenă iniţiată în hipogastru, cu intensificare la semnele palpatorii ovariene drepte, iradiere spre rădăcina coapsei şi organele genitale externe (dreapta). Fosa iliacă dreaptă era sensibilă, cu apărare musculară moderată. Tranzitul intestinal era prezent.

Pentru precizarea diagnosticului s-au efectuat următoarele explorări paraclinice : leucograma : 18400/mmc, glicemie : 123 mg%, RA : 17 mEq/l, în sumarul de urină, frecvente hematii , leucocite şi epitelii, albumină prezentă.

Ecografia abdomino-pelvină a arătat prezenţa unei formaţiuni tumorale lichidiene dense, retrouterin şi spre dreapta, cu diametrul de 6-7 cm (formaţiune chistică ovariană, sarcină ectopică necomplicată ?), lamă fină de lichid în fundul de sac al lui Douglas.

După o scurtă terapie antalgică şi de reechilibrare hidro-electrolitică, s-a intervenit chirurgical pe cale laparoscopică. La inspecţia cavităţii abdominale s-a constatat o formaţiune tumorală de tip chistic de cca. 7 cm, care torsiona complet ovarul drept în jurul propriului pedicul (torsiune de chist ovarian). La nivelul pavilionului salpingian drept, s-a mai decelat existenţa unei formaţiuni tumorale de cca. 3 cm diametru, intens congestivă, ce părea a fi o sarcină ectopică pavilionară dreaptă în evoluţie. S-a decis şi s-a practicat anexectomie dreaptă laparoscopică şi drenaj al cavităţii peritoneale cu un tub fin de dren multiorificial în Douglas. După extragerea chistului şi anexei drepte din abdomen, s-a constatat pe secţiune un aspect de chist dermoid ovarian. Atât chistul dermoid cu ovarul drept cât şi trompa uterină dreaptă au fost trimise la laboratorul de anatomie patologică, de unde ne-a parvenit următorul rezultat :

Trompa uterină : fragmente tubare cu zone de infiltraţie hemoragică în adventice şi izolate formaţiuni chistice de tip seros (hidatide). Nu se constată aspecte de sarcină tubară. Chist dermoid şi ovar drept : fragmente ovariene cu prezenţa unui chist dermoid şi a unui masiv infiltrat hemoragic difuz ce poate sugera un ovar chistic torsionat.

În perioada postoperatorie imediată s-a instituit un tratament antibiotic cu Mandol

4 g / zi şi Gentamicină 3 f/zi, timp de 48 de ore, Lovenox 1 f/zi, 72 ore. Bolnava a fost externată a 3-a zi postoperator, evoluţia locală şi generală fiind simplă. După comunicarea rezultatului histopatologic, s-a recomandat pacientei un tratament cu Mebendazol 4 g/zi, timp de 28 de zile. La controlul efectuat la 2 luni postoperator, pacienta se prezenta clinic şi ecografic normal.

DISCUŢII

Diseminarea pe cale hematogenă a parazitozei hidatice este cunoscută. Calea portală urmată iniţial de parazit explică localizarea hepatică predilectă a hidatidozei Ajunşi ulterior în circulaţia generală după depăşirea filtrelor hepatic şi pulmonar, scolecşii sau embrionii hexacanţi, pot infesta practic orice organ sau ţesut (3,4). Astfel se explică apariţia unor localizări rare de chist hidatic, aşa cum sunt cele analizate de noi, acestea punând uneori, tocmai prin aceasta, probleme de diagnostic preoperator. Totodată, prin localizările lor atipice, aceste tumori hidatice pot pune uneori probleme serioase de tehnică, având în vedere dezvoltarea lor în vecinătatea unor formaţiuni anatomice importante (7). Imagistica din ce în ce mai complexă, aduce un aport esenţial în diagnosticul preoperator al acestor localizări rare.

BIBLIOGRAFIE

1. Amman R., Eckert J., Clinical diagnosis and treatment of echinococcosis in humans, in: *Echinococcosis and Hydatid Disease*, Thompson R.C.A., Lymbery A.J., eds., Ed. CAB International, Oxford, 1995, 411-463.
2. Amir-Jahed A.K., Farhia R., Farzad A., Bakshadeh K., Clinical echinococcosis, *Ann Surg*, 1975, 182, 541-544.
3. Little J.M., Hydatid disease at Royal Prince Alfred Hospital 1964-1974, *Med J Austr*, 1976, 1, 903-906.
4. Little J.M., Hollands M.J., Ekberg H., Recurrence of hydatid disease, *World J Surg*, 1978, 165, 237-243.
5. Saimot A.G., Traitement médical de l'écuinococcose humaine: etat actuel, *Gastroenterol Clin Biol*, 1984, 8, 305-309.

NOUTĂŢI

"VIZUALIZAREA" TRANSPORTORILOR GluT1 ÎN DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

O caracteristică a rezistenţei la insulină în diabetul zaharat tip 2 este alterarea densităţii transportorilor de glucoză, dar evaluarea acestor transportori este dificil de realizat, *in vivo*, prin metode neinvazive. O metodă nouă constă în sintetizarea unor liganzi radiomarcaţi specifici pentru transportorii de glucoză. Un grup de cercetători francezi au reuşit să sintetize un derivat flavonoid iodomarcat a cărui afinitate este de 100 de ori mai mare pentru transportorul GluT1 decât afinitatea glucozei pentru acest transportor, testată *in vitro*. Explorări *in vivo* prin tomoscintigrafie (SPECT) ar putea "vizualiza" transportorii GluT1, aducând informaţii deosebit de utile în evaluarea diagnostică a diabetului zaharat tip 2 (Visseaux H., Desruet M.D., Ghezzi C. et al., Ligand of Glucose transportes : preliminary biological evaluation of iodine flavonoid derivates, *Eur J Nucl Med and Mol Img*, 2002, 29, 1, 341).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

WIRELESS CAPSULE ENDOSCOPY - A NOVEL TECHNIQUE FOR VISUALISING THE GUT

V.L. Drug
University of Medicine "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
2-nd Medical Clinic Gastroenterology

WIRELESS CAPSULE ENDOSCOPY - A NOVEL TECHNIQUE FOR VISUALISING THE GUT (Abstract): This review is presenting the "capsule endoscopy", a developing method for visualizing the gut and especially its "dark" areas: the small intestine. It is presented its description, and the evaluation of its present indications. The capsule endoscopy is good for identifying bleeding of unknown origin, tumors and inflammatory lesions of small bowel. Capsule endoscopy seems to be an expanding method for investigating the gut. **Key words**: CAPSULE ENDOSCOPY, GUT, BLEEDING

Science fiction books were, and still may be they are, for some of us, a good opportunity for daydreaming. For others, may be a place to find new subjects for scientific research. When we came along for the first time with the "*capsule*", some of us remembered the sci-fi film featuring a nice journey in the human body. What is *wireless capsule endoscopy*; a dream or a reality? Which are the present indications? How good (sensitive and specific) it is? Which are its drawbacks? Does it have a future? These are some question that we shall try to answer in this paper.

What is wireless capsule endoscopy ?

Wireless capsule endoscopy represents a new system allowing the visualization of the digestive tract, from the mouth to the anal canal as it advances through its lumen. It consist of a capsule-shaped endoscopic device, a video-recorder that the patients is wearing during the examination and an external computer with dedicated software which is processing the images. The system was developed by Given Imaging Company and the trademark s M2A™ (fig. 1) (1,2,3).

The capsule contains a video camera with lens, a light source, batteries, a radiofrequency transmitter and an aerial (fig. 2). The capsule video camera takes two picture/ minute, with the help of the light source, which flash the light with the same frequency. The video images are transmitted using UHF bandwidth via the aerial to a Holter video recorder carried by the patient. The capsule (11 mm x 26 mm; weigh 3.7 gr.) is ingested after 6 hour fast,

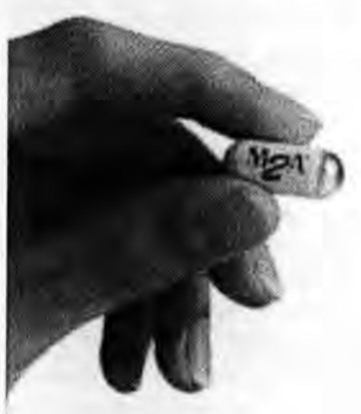


Fig. 1. The M2A Capsule

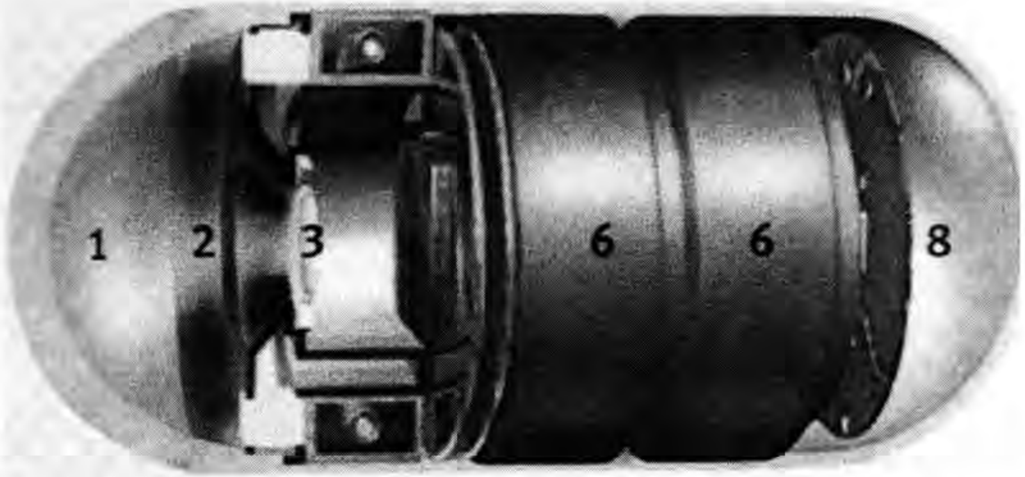


Fig. 2. Endoscopic capsule design : 1. optical dome ; 2,3 lens ; 6 battery ; 8 transmiter and antenna

with a little water. The patient can drink liquids after 3 hours and eat after 5 hours from ingestion. The bowel preparation is required if it is a need for a colon examination. On the abdomen wall, 8 external sensors are stuck according to predefined map, conected to the Holter. The recording device has to be carried for 7 hours, allowing a normal daily activity. The patient eliminates the capsule with the feces, without any notice.

Recorder data are fed into a computer and processed with dedicated software (RAPID^{TM}). The software allows automatically deletion of the repeated or poor quality images, recorded during the period when the capsule was for a long time in the same position. The actual time for reviewing the 7 hours of procedure is aproximativelly one hour (1,2).

Which are the present indications ?

Capsule indications can be deducted from the device description. Allows for a visualization of previously difficult areas of the gut (small bowel) and has the big advantage of causing no discomfort.

The present main indication is the diagnosis of the bleeding of unknown origin. The capsule may allowed the detection of small bowel lesions which may cause bleeding and are difficult to diagnose such as angiodysplasia, ulcers or tumors. Other lesions too, are more easily diagnosed in this way, such as Crohn's Disease, NSAID ulcerations, benign or malignant tumors. Food and Drug Administration (FDA) has recently granted for commercialization of the device in the USA and is already available in Europe, Australia and Israel (1).

How good (sensitive and specific) it is ?

There are still very few available clinical studies and they are only clinical open trials or case studies (most of them in abstract form).

Specificity and sensibility of wireless endoscopy in detecting small bowel lesions were compared with push enteroscopy only in animal model (dogs). The capsule was superior to enteroscopy in detecting the lesions (64% vs. 37%) with a reported specificity of 92% (4). No human studies are available comparing the two methods. Partially results of an on going trial in patients suspected for intestinal bleeding were presented at the Digestive Disease Week in 2001 and showed excellent visualization of the small intestine, utility in evaluation of suspected small intestinal bleeding and perfect tolerability. In this open study the patients referred for enteroscopy were investigated first with the capsule and than with the present gold standard (enteroscopy). The capsule showed a distal source of bleeding in 5 of 9 patients with normal push enteroscopy exam (5).

Scapa et al. presented in 2001 at the ESGE Meeting (the European Gastroenterological Annual Meeting), the results of a clinical trial on 34 patients with clinical suspicion of small bowel disease and previous normal small bowel X Ray. They find pathological images, which could explain the anemia, or are compatible with Crohn Diseases in 77% of cases (6).

Keymling et al. investigated in 20 patients with Crohn disease the involvement of small bowel by small bowel enema, MRI and capsule endoscopy (7).

The rest of study available so far are dealing with methodological problems (transit times, tolerability, influence of bowel preparation) or are case reports. As you may see we have no available data from randomized study on human for any of the presumed indications.

Which are its drawbacks ? Does it have a future ?

The limitation for wireless endoscopy is the inability to allow a morphological (histology or cytology) examination of the possible pathological findings and has no present possibility for therapeutic intervention. Because there is no real time examination with the capsule and no possibility to control the examination, possible lesion could be missed.

As the future is generally difficult to predict, similar is hard to know what will be its future. However, taking into consideration that is causing : no patient discomfort (generally, endoscopy it does), no complications and seems to allow good visualization of the gut (especially for the small bowel) we may bet on his positive future.

REFFERENCES

1. Barroso Relinque N., Caunedo Alvarez A., Rodrigues Tellez M., Herrerias Esteban J.M., Pellicer Bautista F., Herrerias Gutierrez J.M., Wireless endoscopy, *Rev Esp Enfermedades Dig,* 2001, 93, 9, 602-605.
2. Gong F., Swain P., Mills T., Wireless Endoscopy, *Gastrointest Endoscopy,* 2000, 51 (6), 725-729.
3. Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P., Wireless Capsule Endoscopy, *Nature,* 2000, 405, 417.
4. Appleyard M., Fireman Z., Glukhovsky A. et al., A Randomized Trial Comparing Wireless Capsule Endoscopy with Push Enteroscopy for the Detection of small-bowel lesions, *Gastroenterology,* 2000, 119, 1431-1438.
5. Lewis B., Swain P., Capsule Endoscopy in the Evaluation of patients with Suspected Small Intestinal Bleeding, a Blided Analysis : the Results of the First Clinical Trial, *Gastrointest Endoscopy,* 2001, 53, AB70.
6. Scapa E.S., Fireman Z.F. , Jacob H.J. , Lewkowicz S., Migdal M., Gat D., Glukhovsky A., Guttman N., Results of the first clinical studies performed in Israel with the wireless capsule endoscopy, *Endoscopy*, 2001, 33 (Suppl I), 1940.
7. Keymling M., Rosenstock U., Reister A., Hörnig F., Capsule Endoscopy vs Barium Enema and MRI Investigation of the Small bowel in patients with Crohn's Disease, *Endoscopy*, 2001, 33 (Suppl I), 2699.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

PROPUNERE DE EXAMINARE MACROSCOPICĂ A CORDULUI, VASELOR MARI ŞI PULMONILOR ÎN MEDICINA LEGALĂ

C. Lupaşcu[1], A. Tabib[2], Cr. Lupaşcu[3], Daniela Beldiman[4]
1 Institutul de Medicină Legală Iaşi
2 Spitalul de Cardiologie şi Pneumologie „Louis Pradel” Lyon
Serviciul de Anatomie Patologică
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Clinica I Chirurgicală
4 Disciplina Medicină Legală

PROPOSAL FOR MACROSCOPIC EXAMINATION OF THE HEART, OF THE GREAT VESSELS AND OF THE LUNGS IN FORENSIC PATHOLOGY (Abstract) : Our work presents a kind of proceeding for the cardio-pulmonary dissection and forensic examination. As a result of the necessity to have right from the time of the autopsy more clear data regarding the cause of death, in order to be able to direct the judicial investigation towards a certain type of death, this proceeding presents, in our opinion, several important advantages - in comparison to the common examination method - such as the facility macroscopic diagnosis in some heart diseases: arhythmogenic displasy of the right ventricle, mitral valve prolapse and other valvulopaties. **Key words**: CARDIO-PULMONARY DISSECTION, FORENSIC EXAMINATION, MITRAL VALVE PROLAPSE

Nevoia de a obţine cât mai multe informaţii în timpul autopsiei, îl face pe medicul legist să caute metode care să asigure o examinare macroscopică cât mai completă a organelor. In particular, cordul, vasele mari şi pulmonii trebuie în aşa fel examinate, pentru ca în cât mai multe cazuri să poată fi confirmat sau infirmat înca din momentul autopsiei diagnosticul de moarte subită de origine cardiacă sau pulmonară, orientând astfel în mod eficient şi operativ cercetările organelor de anchetă.

DESCRIEREA METODEI

A. Examinarea blocului cord-pulmon în stare proaspătă se va efectua cât mai repede după autopsie, sau în timpul acesteia. Prelevarea blocului se va face pastrând integritatea pericardului şi a pleurei viscerale.

1. Cu piesa în decubit ventral, se examinează organele mediastinului posterior şi se decolează aorta toracică de esofag.
2. Se secţionează longitudinal esofagul, se examinează conţinutul şi aspectul mucoasei, apoi se separă complet de piesă.
3. Se deschide şi se examinează traheea, apoi cele două bronşii, pe o distanţă de doar 2 - 3 cm.
4. Cu piesa în decubit dorsal, se deschide pericardul, printr-o incizie în «Y», se examinează suprafaţa, grosimea şi eventualele epanşamente, apoi se secţionează de-a lungul inserţiilor şi a liniilor de reflexie a foiţelor, şi se îndepartează complet (acest amănunt tehnic este foarte important pentru uşurinţa desfăşurării etapelor ulterioare) .
5. Se disecă aorta de bronşia principală stangă şi de artera pulmonară, cu vizualizarea ligamentului, sau, eventual, a canalului arterial.
6. Se decolează artera pulmonară de vena cavă superioară şi de faţa anterioară a traheei. Se deschide artera pulmonară şi ramurile ei, extra şi intrapulmonar, cât de profund posibil şi după aceasta se deschid şi ramurile bronşice.
7. Se secţionează transversal trunchiul arterei pulmonare, precum şi venele pulmonare. După deschiderea crosei aortei pe mica curbură, se separă şi aorta de cord.
8. Examinarea cordului: se goleşte cordul de conţinut, se cântăreşte (greutatea unui cord normal este de cca. 350 g la bărbat şi 300 g la femeie) (2) şi se măsoară; se deschide atriul drept printr-o incizie care uneşte cele două vene cave; se examinează foramen ovalae, sinusul coronar si orificiul tricuspidian; se deschide atriul stâng prin secţionare între venele pulmonare şi se examinează valva mitrală; se efectuează proba cu apă, care constă din umplerea cavitaţilor cardiace cu apă şi simularea sistolei şi diastolei prin comprimarea manuală a cordului, cu vizualizarea valvelor în timpul revoluţiei cardiace; examinarea arterelor coronare: coronarele se pot deschide atât longitudinal, cu un foarfece fin, cât şi transversal, etajat, din centimetru în centimetru, cu ajutorul unui bisturiu; se efectuează cu cuţitul 3 sau 4 secţiuni cardiace transversale, la 1 cm una de alta, dinspre vârf spre bază; se examinează grosimea şi aspectul miocardului ventricular (grosime medie normală: VS = 1-1,2 cm, VD = 0,3-0,4 cm, septul interventricular = 1,2-1,3 cm) (2); se secţionează cu cuţitul în lungul marginii cardiace stângi, apoi se deschide camera de ejecţie dreaptă, bordul cardiac drept şi camera de ejecţie stângă; se examinează endocardul ventricular şi valvular, pilierii, cordajele şi miocardul; se măsoară circumferinţa valvelor cardiace (valori medii normale: mitrala = 10 cm, aortica = 7 cm, pulmonara = 8 cm, tricuspida = 11 cm) (2).
9. Examinarea parenchimului pulmonar: se efectuează secţiuni sagitale, pornind de la hil.
10. Prelevările pentru microscopie se vor efectua obligatoriu:
    - din toate zonele aparent lezionale macroscopic;
    - la nivelul cordului, din pereţii ventriculilor şi din partea superioară a septului interventricular, pentru includerea ţesutului nodal;
    - la nivel pumonar, sistematic, de la nivelul fiecărui lob.

O menţiune specială trebuie facută pentru cazurile în care se suspicionează o embolie gazoasă, când autopsia va începe cu cea a toracelui (extremitatea cefalică se va deschide ulterior) (1) şi examinarea organelor toracice se va face „in situ”. După secţionarea pericardului, acesta se umple cu apă până la nivelul emergenţei arterei pulmonare, după care se deschide atriul drept (4) sau toate cavitaţile cardiace (3) şi se constată exteriorizarea de bule de gaz. Prezenţa bulelor de gaz se poate cerceta si după ligaturarea vaselor mari, scoaterea cordului din cavitatea toracică si secţionarea lui după introducerea într-un vas cu apă.

B. Examinarea blocului cord-pulmon deja fixat - se efectuează identic cu tehnica pentru piesa proaspătă, sau, la nivelul cordului se pot face secţiuni transversale, paralele, de la vârf pâna la bază. Pentru pulmoni este posibilă şi o altă metodă de fixare, prin injectarea lichidului fixator sub presiune în bronşii, şi examinare după 8-10 zile (5).

DISCUŢII

Pentru medicul legist este preferabilă examinarea piesei proaspete, din motive de operativitate a anchetei. În faţa unei autopsii medico-legale, în condiţiile unui examen macroscopic neconcludent, sau dacă diagnosticul macroscopic necesită o confirmare histopatologică, se recomandă efectuarea şi de prelevări microscopice, din zonele lezionale, sau din cele de elecţie pentru prelevări sistematice.

Câteva din ***avantajele*** metodei, faţă de tehnica folosită în prezent:

- disecţia este precisă, bazată pe noţiuni de anatomie, reducându-se astfel riscul artefactelor din timpul necropsiei;
- deschiderea ramurilor arterei pulmonare înaintea celor bronşice păstrează intacte şansele de a diagnostica macroscopic o embolie pulmonară;
- « proba cu apa » este o metodă pe cât de simplă pe atât de utilă pentru a aprecia răsunetul funcţional al unei eventuale valvulopatii, şi este cea mai sigură modalitate necroptică de a diagnostica un prolaps de valvă mitrală;
- secţiunile transversale efectuate la nivelul ventriculilor au rolul de a evidenţia grosimea pereţilor şi sunt foarte importante în diagnosticul unei cardiomiopatii aritmogene de ventricul drept (hipoplazie musculară a ventriculului drept);

Dezavantaje:

- necesitatea schimbării modalităţii anterioare a disecţiei;
- antrenamentul, care este obligatoriu.

Chiar dacă această metodă de examinare şi disecţie este rezultatul experienţei de-a lungul timpului a multor medici legişti şi anatomopatologi, suntem convinşi ca ea este susceptibilă de a fi îmbunătăţită.

BIBLIOGRAFIE

1. Chambost M., Mohamedi I., Combe C., Embolies gazeuses létales apres plaies veineuses par armes blanche : considérations physiopathologiques et médico-légales, *J Méd Légale Droit Médical,* 1998, 5, 41, 335-340.
2. Farrer-Brown G., *Atlas en Couleurs d'Anatomie Pathologique Cardiaque*, Ed.Maloine, Paris, 1979.
3. King M.W., Aitchison J.M., Nel J.P., Fatal air embolism following penetrating lung trauma : an autopsy study, *J Trauma*, 1984, 24, 8, 753-755.
4. Sarvesvaran R., Medico-legal aspects of embolism with a case ilustration, *Malaysian J Path,* 1991, 13, 2, 89-100.
5. Tabibi A., Loire R., *Anatomie pathologique de la mort subite d'origine cardiopulmonaire*, Ed. Masson, Paris, 2000.

ROLUL UROGRAFIEI INTRAVENOASE ÎN DIAGNOSTICUL LITIAZEI RENO-URETERALE ÎN EPOCA NOILOR METODE TERAPEUTICE

C. Novac[1], C. Pricop[1], D. Negru[2], V. Gheorghiu[1], Irina Negru[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie"Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Urologie
2 Disciplina de Radiologie şi Imagistică Medicală

THE ROLE OF INTRAVENOUS UROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF URINARY TRACT LITHIASIS IN THE ERA OF NEW THERAPEUTICAL METHODS (Abstract): Urinary stones continue to be an interesting and major problem for both urologists and radiologists. The authors try to present the imaging diagnosis posibilities for this pathology according to the expectations of the urologists who have to deal with urinary tract lithiasis with the new methods (extracorporeal shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and ureteroscopy). Helical CT has certain advantages and in different centers in Europe appear to be less expensive than intravenous urography (IVU), but unfortunatelly, is not available in our medical center. So, for us, IVU remains the basic investigation for urinary stones. Echography helps a lot for correct strategy, but together with KUB cannot replace IVU if we want to avoid mistakes. **Key words**: INTRAVENOUS UROGRAPHY, URINARY LITHIASIS, HELICAL CT

Un fapt mai puţin cunoscut explică eforturile făcute de-a lungul timpului pentru diagnosticarea şi tratarea litiazei uinare: cel mai vechi obiect de interes urologic a fost un calcul vezical descoperit în 1901, la El-Amrah, în Egipt într-o mumie egipteană (datată 5000 de ani î.C.). Am folosit timpul trecut pentru că acest calcul a fost pulverizat în 1941, împreună cu muzeul din Anglia care îl adăpostea, în timpul bombardamentelor germane, prefigurând parcă noile metode de tratament ce aveau să apară 40 de ani mai târziu.

În faţa unui pacient litiazic, urologul trebuie să găsească răspunsuri cât mai precise la următoarele întrebări:

- Litiază unică sau multiplă?
- Unde este localizat calculul?
- Intens radioopac, semiopac sau radiotransparent (aspectul radiologic fiind un important factor de predicţie pentru fragmentare)
- Calculul incriminat este obstructiv?
- Cum funcţionează rinichiul litiazic şi cel controlateral?
- Există anomalii anatomice (de exemplu maladia joncţiunii pielo-ureterale) sau patologie urologică asociată (de exemplu hiperplazie benignă/malignă de prostată) care favorizează apariţia litiazei?

O altă problemă a diagnosticului este aceea că, la aceste întrebări se doreşte, firesc, un răspuns cât mai rapid, pentru că durerea provocată de calculi este, în unele cazuri atroce. Dar, se ştie foarte bine, urografia intravenoasă nu poate şi nu trebuie efectuată în colică, pentru că rezultatul este nul. În colică rinichiul nu elimină substanţa de contrast şi deci iradierea pacientului este fără beneficiu diagnostic în contextul unui consum inutil de substasnţe de contrast şi filme radiologice. Mai are rost efectuarea urografiei când echografia este astăzi atât de accesibilă şi inofensivă? Şi mai ales se poate efectua şi în colică? Rândurile ce urmează vor încerca să dea răspuns la această întrebare, atât din punctul de vedere al urologului cât şi al radiologului.

Fără îndoială, echografia a reprezentat un câştig imens pentru diagnosticul rinichiului litiazic (6). O enumerare succintă a avantajelor echografiei ar include:

· Posibilitatea de a fi efectuată în colică, fără pregătirea prealabilă a pacientului.

· Este o metodă neinvazivă şi poate fi repetată, fără a afecta bolnavul sau medicul.

· Oferă informaţii despre localizarea şi dimensiunile calculului (dacă se află în calice, bazinet, pe prima porţiune a ureterului lombar, la abuşarea uretero-vezicală sau în vezică) cât şi despre eventualul răsunet al acestuia (uretero/hidronefroză).

· Oferă informaţii despre aspectul şi grosimea parenchimului renal, despre dimensiunile rinichiului.

· Poate fi efectuată la gravidele cu litiază reno-ureterală atât în scop diagnostic (vizualizând calculul sau hidronefroza) cât şi terapeutic (ajută la inserţia sondei ureterale autostatice JJ în cazurile în care calculul devine blocant şi urina suprajacentă este infectată).

· Poate oferi date morfologice importante despre un rinichi mut urografic.

· Permite diagnosticarea rapidă a unei complicaţii apărută după litotriţia extracorporeală (hematom renal, de exemplu) sau nefrostomie percutanată (colecţie perirenală etc.).

· Constituie modalitatea de focalizare integrată pentru diverse tipuri de aparate de litotriţie extracorporeală, oferind avantajul reperajului calculilor radiotransparenţi sau puţin opaci.

· Permite supravegherea periodică eficace a pacienţilor litiazici din prima grupă de risc de recidivă litiazică (tineri, litiază bilaterală, litiază recidivată în mai puţin de 1 an, tulburări metabolice favorizante, litiază familială).

Din nefericire, echografia, indiferent cât de performant este aparatul şi cât de antrenat este echografistul, are şi anumite limite pe care trebuie să le recunoaştem:

· Nu poate identifica calculi aflaţi pe ureterul lombar inferior, pe ureterul iliac sau pelvin, până aproape de joncţiunea uretero-vezicală; poate în schimb să "vadă" consecinţa prezenţei lor pe ureter (hidronefroză) dacă sunt obstructivi.

· Nu poate oferi informaţii directe cu privire la funcţia renală: un parenchim renal cu grosime apropiată de normal nu este obligatoriu un parenchim funcţional!

· Calculii de mici dimensiuni pot fi confundaţi cu grăsimea din hil. Totodată calculii migraţi pe ureter care nu sunt obstructivi nu pot fi văzuţi echografic.

· Dificultatea de a deosebi micile fragmente rezultate în urma litotriţiei extracorporeale care alcătuiesc conglomerate faţă de calculii caliceali nefragmentaţi.

Cu certele avantaje menţionate, echografia rămâne o metodă de diagnostic complementară urografiei pentru că doar pe baza echografiei poate fi hazardat să tratăm un calcul de dimensiuni ce nu permit eliminarea spontană facil. Din 1929, când a fost realizată prima urografie şi până în prezent, diverse explorări au încercat să "detroneze" "regina investigaţiilor în urologie", cum atât de convingător numea profesorul COUVELAIRE urografia.

În ultima decadă, au fost propuse mai multe alternative în evaluarea pacientului cu colică renală. În 1992 s-a sugerat înlocuirea urografiei cu o combinaţie film abdominal + echografie. Pentru cazurile neelucidate această combinaţie era urmată de urografie. În anul 1995, Smith et al. (7) au raportat o nouă modalitate de evaluare a litiazei reno-ureterale şi anume tomografia computerizată spirală fară injectare de substanţă de contrast. Până astăzi, au fost publicate în literatura de specialitate mai mult de 50 de studii privind eficienţa metodei. Concluziile tuturor acestor studii sunt fără echivoc: metoda este superioară radiografiei abdominale, urografiei, echografiei iar în SUA şi în multe ţări ale Europei Occidentale, a devenit metoda de primă intenţie în evaluarea pacienţilor cu colică renală (1,3,4).

Avantajele tomografiei computerizate spirale sunt următoarele:

· Timpul de examinare este foarte scurt (10 minute, comparativ cu urografia unde în anumite cazuri sunt necesare filme la 12-24 de ore).

· Nu este necesară injectarea de substanţă de contrast (excepţii sunt situaţiile în care examenul este neconcludent, când ureterul nu este bine vizibil datorită conţinutului scăzut de grăsime retroperitoneală sau când nu sunt vizualizate semnele indirecte).

· Calculii sunt identificaţi indiferent de localizarea lor: caliceali, bazinetali, la joncţiunea pielo-ureterală sau joncţiunea vezico-ureterală şi în toate segmentele ureterului. Localizarea corectă este extrem de importantă în planificarea tratamentului: conservator sau chirurgical (ureteroscopie, nefrostomie percutană, ESWL).

· Calculii sunt identificaţi indiferent de mărime ceea ce permite aprecierea cu mare acurateţe a posibilităţii de pasaj spontan.

· La examinarea prin CT spirală toţi calculii sunt radioopaci inclusiv cei de acid uric (care sunt radiotransparenţi pe radiografia abdominală). Există o singură excepţie şi anume calculii formaţi prin precipitarea cristalelor de Indinavir (inhibitor de protează folosit în tratamentul bolnavilor HIV pozitivi) care sunt radiotransparenţi.

· Măsurarea densităţilor oferă date importante asupra durităţii calculilor deci implicit a succesului ESWL.

· Reconstrucţiile multiplanare oferă vizualizarea întregului ureter.

· CT spirală evidenţiază cu acurateţe toate semnele indirecte de litiază: dilatare ureterală, bazinetală şi caliceală, prezenţa septurilor între fascia renală şi capsula renală (dilatare a limfaticelor), striuri periureterale (drenaj crescut al limfaticelor periureterale), creşterea de volum a rinichiului, obliterarea grăsimii sinusului renal.

· Pot fi identificate alte boli susceptibile a mima colica nefretică: cu localizare la nivelul tractului urinar (pielonefrita acută, hematom renal si perirenal, obstrucţia joncţiunii pielo şi vezicoureterale, malformaţii arteriovenoase) sau extraurinar (obstrucţia intestinului subţire, boala Crohn, diverticulita, apendicita, colita, pancreatita, colecistita, mase ovariene, hydrosalpinx).

· Metoda poate diferenţia uşor un calcul de un flebolit (sursa cea mai frecventă de rezultate fals pozitive).

· Costurile reale sunt mai mici decât ale urografiei.

Cu certitudine există şi dezavantaje ale metodei:

· Doza de iradiere poate fi mai mare decât în cazul urografiei (2,3). Alegerea constantelor tehnice şi tehnica de examinare corectă reduc dozele de radiaţie în mod semnificativ.

· Adresabilitatea metodei este scăzută, ceea ce conduce la alcătuirea unor lungi liste de aşteptare.

După cum se poate remarca, lista avantajelor este mult mai lungă decât cea a dezavantajelor, tomografia computerizată spirală fiind astăzi cea mai eficientă modalitate de diagnostic a litiazei reno-ureterale.

Vor mai trece ani buni din nefericire, până când Iaşul medical va dispune de computertomografe performante, care să funcţioneze fără pauze de luni de zile iar pacienţii să-şi poată permite acestă investigaţie "de lux". Până atunci, pentru condiţiile noastre, urografia rămâne investigaţia fără de care nu se poate stabili o strategie corectă terapeutică. Şi iată de ce :

- Pentru calculii caliceali la care litotriţia extracorporeală este cel mai frecvent utilizată este practic imposibil să precizezi echografic care este grosimea tijei caliceale, altfel spus cât de largă este calea pe care trebuie să o parcurgă fragmentele în drumul lor spre bazinet. Doar urografia de calitate poate preciza dacă calculul caliceal este "prizonier" sau nu, evitând astfel o traumatizare inutilă prin unde de şoc.
- Maladia joncţiunii pielo-ureterale este o situaţie anatomică care predispune la apariţia calculilor. Echografic, informaţiile nu sunt clare întotdeauna şi doar urografia (în timpul căreia joncţiunea pielo-ureterală ne apare clar) ne poate spune dacă este o hidronefroză congenitală. Practicarea litotriţiei extracorporeale pentru un calcul în aceste condiţii nu ar duce decât la apariţia unor fragmente de calcul care, nu ar avea pe unde să se elimine şi ar constitui nuclei de cristalizare pentru alţi calculi...
- Fără urografie abordul percutanat pentru calculii bazinetali voluminoşi sau coraliformi este practic imposibil. Atunci când îşi stabileşte strategia de abord a calculului urologul are nevoie de o "hartă" cât mai exactă a sistemului pielo-caliceal pentru a cunoaşte cât mai bine detaliile în care va avea loc "bătălia" cu calculul. În evaluarea finală a rezultatului nefrolitotomiei percutane şi stabilirea unei eventuale continuări prin litotriţie extracorporeală urografia este investigaţia care ne sugerează ce este de făcut astfel încât, cu costuri minime pentru parenchimul renal să îndepărtăm cât mai mult (dacă se poate tot) calculul.
- Nu ne putem imagina efectuarea endopielotomiei fără a cunoaşte anatomia sistemului colector renal ceea ce va permite pătrunderea în rinichi printr-un calice care va permite incizia la vedere a joncţiunii pielo-ureterale îngustate.
- Foarte important în evaluarea strategiei pentru litiaza caliceală inferioară este şi stabilirea unghiului dintre tija calicelui inferior şi axa ureterului. Cu cât acest unghi este mai ascuţit cu atât şansele eliminării fragmentelor sunt mai mici şi litotriţia se dovedeşte a fi în final iluzorie... Acest unghi nu poate fi determinat corect decât urografic, şi este bine să se ţină seama de el atunci când decidem : nefrolitotomie percutană sau litotriţie extracorporeală ?
- Pentru calculii ureterali lombari (mai ales cei de dimensiuni >1cm) efectuarea urografiei este necesară şi în perspectiva abordului ureteroscopic anterograd (dacă litotriţia extracorporeală nu reuşeşte să fragmenteze calculul) (5). Introducerea anterogradă a instrumentului rigid astfel încât acesta să pătrundă prin joncţiunea pielo-ureterală şi să ajungă la calcul pentru a fi prelucrat sau extras monobloc nu este un gest simplu, lipsit de riscuri. Doar analizând situaţia pe urografie vom putea cântări corect situaţia şi decide chiar intervenţia deschisă !
- Sunt evidente avantajele urografiei şi pentru celelalte localizări ureterale ale calculilor care nu pot fi eliminaţi spontan. Pe lângă faptul că vom putea diferenţia calculii ureterali radioopaci de alte opacităţi din vecinătate (ganglioni calcificaţi, flebolişti, stercolişti, plăci de aterom) vom putea identifica şi calculii care, deşi sunt pe ureter, nu sunt obstructivi, deci nu determină o hidronefroză vizibilă echografic şi nici ei nu pot fi detectaţi echografic, prin poziţia pe care o au.

Să nu uităm de importanţa urografiei pentru diagnosticul şi chiar tratamentul litiazei radiotransparente. Pe lângă posibilitatea vizualizării calculilor, indiferent de localizare, urografia ne-a permis să efectuăm litotriţie extracorporeală atât pentru calculii bazinetali cât şi pentru cei ureterali lombari sau pelvini obstructivi.

Dezavantajele metodei există şi trebuiesc recunoscute :

- Nu se poate efectua în plină colică nefretică, pentru că nu vom obţine nici o informaţie !
- Implică o pregătire prealabilă a tubului digestiv, pentru a diminua la maxim aerocolia ce împiedică vizualizarea calculilor.
- Funcţia renală trebuie să fie normală sau uşor afectată, caz în care cantitatea de substanţă de constrast injectată va fi mai mare.
- Cheltuielile pentru filme radiologice şi substanţe de contrast de calitate, nonionice.
- Durata efectuării investigaţiei se poate întinde pe parcursul a 12-24 de ore dacă se impun filme tardive.
- Radiologul trebuie să aibă experienţă şi mai ales să examineze filmele "ude" pe măsură ce se fac.

Toate aceste probleme au făcut ca, în ultima perioadă, să se răspândească ideea că urografia ar putea fi înlocuită cu echografia şi asta spre beneficiul pacientului, care scapă de iradiere. Nimic mai fals ! Echografia are o contribuţie importantă la diagnostic dar, urografia, prin multitudinea de informaţii atât de ordin anatomic cât şi funcţional rămâne investigaţia de bază pentru pacientul litiazic. Cel mai experimentat echografist folosind cel mai performant echograf nu poate să ofere urologului datele pe care le furnizează urografia intravenoasă în litiaza reno-ureterală pentru stabilirea unui diagnostic corect şi a unui tratament adecvat.

BIBLIOGRAFIE

1. Boulay I., Holtz P., Foley W.D. et al., Ureteral calculi : diagnostic efficacy of helical CT and implications for treatment of patients, *AJR*, 1998, 136, 255-258.
2. Denton E.R., Makenzie A., Greenwell T. et al., Unenhanced helical CT for renal colic : Is the radiation dose justificable ?, *Clin Radiol*, 1999, 54, 444-447.
3. Dalla Palma L., Pozzi-Mucelli R., Stacul F., Present-day imaging of patients with renal colic, *Eur Radiol*, 2001, 11, 4-17.
4. Foley W.D., Jacobson D.R., Begund F.P., Helical CT and renal calculi, Reply letter, *AJR*, 2000, 174, 568-569.
5. Pricop C., Novac C., Negru I., Negru D.,-Valoarea injectării intravenoase a substanţelor de contrast în reperajul calculilor ureterali radiotransparenţi şi semiopaci pentru litotriţia extracorporeală, Rev Rom Urol, 2002, 1, 1, 38-41.
6. Sinclair D., Wilson S., Toi A. et al., The evaluation of the suspected renal colic : ultrasound scan versus excretory IVU, *Ann Emerg Med*, 1989,18, 556-559.
7. Smith R.C., Essenmacher K.R., Rosenfield A.T. et al., Acute flank pain : comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography, *Radiol*, 1995, 194, 789-794.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 4

EXAMENE

PROBA CLINICĂ DE CONCURS ÎN CHIRURGIE

E. Târcoveanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

În pregătirea examenelor şi concursurilor pentru obţinerea diferitelor titluri în reţeaua Ministerului Sănătăţii sau pentru diferite grade didactice, proba clinică ocupă un loc important ; astfel, în cazul examenului de primariat este esenţială.

Proba clinică a concursului medical este de neînlocuit deoarece combină pregătirea teoretică a candidatului cu pregătirea practică dobândită printr-o experienţă personală, care are mari variaţii individuale (3). Pentru reuşita la concurs sunt necesare o pregătire teoretică temeinică, experienţă clinică în examinarea şi îngrijirea bolnavilor, cunoaşterea tehnicilor de examinare şi de explorare a unui bolnav şi un antrenament constând în prezentarea a cel puţin 20 de cazuri din principalele afecţiuni chirurgicale din tematica de concurs în faţa unui cadru didactic experimentat. Această pregătire se deprinde relativ uşor în cursul anilor de rezidenţiat.

Proba clinică include examinarea completă a bolnavului, stabilirea diagnosticului, analiza cazului şi indicarea tratamentului efectuate în condiţii de concurs (stres), deci în timp limitat. Particularităţile examenului clinic general şi local al bolnavului chirurgical, care poate fi un bolnav neoplazic, impun o anamneză atentă pentru stabilirea factorilor genetici şi de mediu incriminaţi în apariţia bolii, un examen clinic complet, stabilirea unui diagnostic anatomo-clinic, explorările de laborator şi metodele imagistice necesare pentru diagnosticul pozitiv, diferenţial şi, eventual, de stadializare. Opţiunile terapeutice şi decizia individualizată de tratament vor fi completate de aprecierea prospectivă a calităţii vieţii şi evaluarea răspunsului terapeutic.

Proba se desfăşoară în trei etape succesive, fiecare a câte 20 de minute :

I. Examinarea bolnavului,
II. Timpul de gândire,
III. Expunerea cazului.

I. EXAMINAREA BOLNAVULUI

Examinarea bolnavului necesită următorul echipament : hârtie - stilou, stetoscop, tensiometru, ruletă flexibilă marcată în centimetri, lanternă cu spot luminos, apăsător de limbă, ciocan de reflexe, mănuşi etc.

De obicei bolnavul este adus într-o sală de examinare, în faţa întregii comisii, care asistă la examen. Alteori, examinarea se face în salon, la patul bolnavului, fapt care implică un efort suplimentar de concentrare din partea candidatului (3).

Împărţirea timpului de 20 de minute acordat primei etape este importantă : 12-15 minute pentru anamneză şi examenul clinic obiectiv şi 5-8 minute pentru discuţia cu secretarul comisiei pentru solicitarea datelor referitoare la pacient.

Candidatul se va aşeza (pe un scaun) sau va sta în picioare la dreapta bolnavului sau, dacă aşezarea patului nu o permite, se va cere permisiunea comisiei ca bolnavul să fie intors. Candidatul se va prezenta şi va explica bolnavului motivul examenului, câştigându-i de la inceput increderea.

Cele mai sigure şi utile informaţii se obţin prin anamneză. Se începe anamneza cu bolnavul aşezat în pat. Întrebările vor fi precise, într-un limbaj adecvat, pe care bolnavul să îl înţeleagă şi în mod respectuos, indiferent de categoria sa socială.

I.1. Anamneza începe cu înregistrarea obligatorie a următoarelor informaţii :

a) Date de identificare - vârstă, sex, rasă, domiciliu, locul naşterii, statusul marital, religie, profesiune.

b) Data şi modalitatea de internare - urgenţă, transfer interclinic, la cerere, trimis de medicul de familie.

c) Motivele internării - se înregistrează simptomele subiective, obiective directe, indirecte funcţionale şi generale într-o ordine ierarhică, insistând asupra simptomelor majore. Nu se neglijează simptomele "minore", de "însoţire".

d) Istoricul bolii

Se fixează data debutului bolii ; modul de debut (brusc, insidios, provocat), cum au evoluat simptomele, agravarea progresivă, ameliorări tranzitorii, asocierea cu alte simptome, ce a făcut pacientul până în momentul internării (a neglijat boala, a consultat medicul, ce metode imagistice şi analize a efectuat, dacă a urmat un tratament şi care a fost acela, dacă tratamentul a influenţat simptomele).

Pentru simptomele importante (ex. durerea) se precizează : localizarea, iradierea, secvenţa simptomului, pe cât posibil pe o scală de notaţie (1-10), modul de apariţie, durata, împrejurările în care apare, factori care ameliorează sau înrăutăţesc simptomul, manifestări asociate. Pentru fiecare simptom important se aprofundează anamneza prin întrebări suplimentare precise.

e) Antecedente personale :

- fiziologice la femeie (ciclu menstrual, vârsta menarhei, data menopauzei, caracterul menstrei, sarcini, naşteri, patologia sarcinii, alăptare, multiparitatea sau sarcinile tardive,

- patologice - malformaţii congenitale, boli infecto-contagioase, pulmonare, cardiovasculare, digestive, uro-genitale, neuropsihice, endocrine, metobolice, dermatologice, alergice, imune, boli ale aparatului locomotor, condiţii şi leziuni precanceroase.

Se insistă asupra antecedentelor patologice care pot fi în legătură cu boala prezentă. Se precizează intervenţiile chirurgicale efectuate, precum şi tratamentele efectuate în trecut.

f) Antecedente heredo-colaterale

Se va preciza prezenţa neoplaziei la părinţi, rude de gradul I pe linie maternă sau paternă : cancere familiale de ovar, colon, sân, uter, polipoză colică, neurofibromatoză, reticuloblastom.

g) Condiţii de viaţă şi muncă - obiceiuri alimentare şi toxice, expunerea la substanţe toxice, radiaţii.

În concluzie, începem anamneza cu primele date de identificare a bolnavului şi de orientare generală asupra bolii. Îl lăsăm câteva minute să ne spună cu vorbele lui, atât cât să ne putem orienta asupra afecţiunii şi asupra întrebărilor pe care urmează să i le punem în „anamneza dirijată". În cadrul anamnezei dirijate adunăm cât mai multe date, pe care o să le orientăm şi o să le ordonăm în vederea argumentării diagnosticului. Să nu ne lăsăm prinşi în capcana creată de unii bolnavi care vorbesc prea mult şi irelevant pentru diagnostic.

I.2. Examenul clinic obiectiv

Bolnavul trebuie examinat complet şi sistematic. Examenul va fi efectuat menajând pe cât posibil psihicul bolnavului, fără a-i cauza disconfort psihic. Secvenţialitatea examinării se face micşorând, pe cât posibil, mişcările pacientului şi crescând eficacitatea examinatorului.

După examenul fizic general se va examina în mod deosebit regiunea şi organul afectat în cadrul examenului loco-regional.

În locul examinării pe aparate şi sisteme se preferă examinarea succesivă pe segmente corporale (cap, gât, membre superioare, torace, abdomen, membre inferioare), care este mai rapidă.

În anumite situaţii este necesară examinarea în ortostatism, în mers şi în diferite poziţii pe cale le impune simptomul loco-regional.

În cadrul examenului general se începe cu:

- aspectul general
- starea fizică generală, starea de conştienţă, indicele de performanţă fizică Karnofsky, tipul constituţional, greutatea şi înălţimea pacientului, expresia facială, postura, activitatea motorie;
- semne vitale - respiraţie, puls, tensiune, temperatură;
- tegumente şi mucoase - coloraţia, identificarea leziunilor ca localizare, distribuţie, tip; se începe cu pielea ariilor expuse şi, pe măsura continuării examinării, şi a celorlalte regiuni;
- starea de nutriţie – ţesutul celulo-adipos şi muscular (obezitate, caşexie), grosimea pliului cutanat;

Examenul loco-regional – se face prin inspecţie, palpare, percuţie, ascultaţie şi prin metode speciale.

În principiu, trebuie să ne concentrăm asupra examenului local, indiferent ce presupune acesta – examenul abdomenului (perete şi conţinut), al glandei tiroide, al sânului, al extremităţilor etc. şi, din acest motiv, se recomandă să se înceapă cu acesta (3). În rest, examenul este rapid, dar complet. Dacă examenul local trebuie să fie riguros şi amănunţit, nici restul examenului nu trebuie neglijat, mai ales când comisia asistă la examinare.

Bolnavul trebuie examinat în clinostatism, în decubit lateral drept şi stâng, aplecat înainte şi în ortostatism, punându-l să meargă. În acest fel, nu ne scapă o anchiloză de şold, un picior plat, un haluce „în ciocan", varice ale membrelor inferioare, hernii sau eventraţii, unele afecţiuni secundare asociate bolii principale.

Examenul local se face simetric, atunci când este cazul (sâni, membrele inferioare). Pentru anumite organe (tiroidă, sân) şi afecţiuni (hernii), examenul local presupune anumite particularităţi, poziţii şi manevre speciale. Glanda tiroidă se palpează cu ambele mâini, examinatorul fiind aşezat în spatele pacientului. Examinarea sânului se face cu bolnava în clinostatism, ortostatism, în poziţie şezândă şi aplecată în faţă, cu braţele ridicate. Constatarea unei tumori prin palpare, impune notarea unor aspecte clinice privind localizarea, dimensiunile (se măsoară tumora în două diametre), delimitarea, consistenţa, eventuala fluctuenţă, sensibilitatea şi mobilitatea faţă de planurile supra- şi subjacente (aderenţa la planurile superficiale cu invazie cutanată sau la planurile profunde, cu invazie osoasă), temperatura locală. Se observă deformarea regiunii, starea tegumentelor suprajacente, circulaţia venoasă, edemul, ulceraţia.

Dacă afecţiunea principală aparţine tractului digestiv inferior (colon, rect, anus) sau sferei uro-genitale, tuşeul rectal şi/sau vaginal trebuie făcute personal de candidat deoarece aparţin examenului local. Să nu uităm manevrele de presă abdominală (tuse, screamăt) şi poziţiile speciale de examinare (pacient în poziţie genu-pectorală sau şezând în genunchi şi ridicat pe marginea mesei sau chiar tuşeu rectal cu bolnavul în picioare). Cele două examene, tuşeul rectal şi cel vaginal, se completează şi trebuie efectuate, obligatoriu, la femeie, indiferent cărei sfere (digestivă sau genito-urinară) aparţine afecţiunea. În cazul în care nu este posibil ca aceste examene să fie efectuate personal de candidat, deşi situaţia o impune, ne mulţumim cu datele oferite de secretar şi vom menţiona acest lucru în faţa comisiei (3).

Examenul pe segmente

a. examenul capului şi gâtului

Se examinează scalpul, craniul şi faţa; se examinează tegumentele, se palpează regiunile ganglionare în ordine descendentă: preauricular, occipital, spinal şi jugulo-carotidian.

Ochi - se controlează acuitatea vizuală şi se notează poziţia şi alinierea ochilor, eventuala ptoză palpebrală, simptome ce pot apare în tumorile bazei craniului; se compară pupilele, se ia reflexul fotomotor şi reflexul cornean; se caută sindromul Claude Bernard-Horner (mioză, enoftalmie, ptoză palpebrală).

Urechi - se inspectează urechea externă şi se controlează acuitatea auditivă.

Nas şi sinusuri - se examinează permeabilitatea foselor nazale, se caută punctele sinusale dureroase.

Cavitatea orală şi faringe - se inspectează cavitatea bucală, dinţii, limba şi orofaringele, reflexul de deglutiţie, fonaţia.

Gâtul - se inspectează şi se palpează limfonodulii cervicali (submandibular, jugulo-carotidieni superiori, mijlocii şi inferiori, triunghiul cervical posterior) notându-se orice modificare; se palpează muşchii cervicali posteriori, coloana şi se apreciază mobilitatea coloanei cervicale.

b. Examinarea toracelui şi a membrelor superioare

Cu bolnavul rămas în poziţie şezândă, se trece la examinarea toracelui şi abdomenului; începând cu faţa posterioară se observă modificările coloanei vertebrale (scolioză, cifoză), denivelări (semnul „treptei"), mobilitatea, durerea la percepţie, punctele dureroase.

Sânul şi axila: inspecţia corectă a sânului cu mâinile deasupra capului din faţă şi profil, comparativ; aspectul tegumentelor (roşeaţă, noduli de permeaţie, piele cu aspect de "coajă de portocală", ulceraţii); palparea cu palma „a plat", concentric, toate cadranele; se exprimă mamelonul bilateral şi se recoltează secreţia, dacă este necesar; se examinează regiunile supraclaviculare şi axilare bilateral.

Se cercetează sensibilitatea superficială şi profundă a membrului superior, reflexul bicipital, stilo-radial, atrofiile musculare la nivelul mâinii, mişcările active şi pasive în diverse articulaţii. Se evaluează comparativ forţa musculară.

Se trece apoi la examenul aparatului respirator - forma toracelui, amplitudinea excursiilor costale, sonoritate pulmonară la percuţie, transmiterea vibraţiilor vocale la palpare, ascultaţia murmurului vezicular.

În continuare, bolnavul este culcat pe spate, trecându-se la examinarea aparatului cardio-vascular. Se palpează vârful cordului, se ascultă inima în toate focarele, palpând simultan pulsul la artera radială; se examinează pulsaţiile aortei şi ale venei jugulare.

c. Examenul abdomenului

Se efectuează inspecţia abdomenului, notându-se modificările cutanate, distensia, mişcările spontane (peristaltism, pulsaţii). Se palpează regiunile abdominale căutând formaţiuni tumorale sau mase ganglionare, puncte dureroase. Se palpează marginea inferioară a ficatului, splina şi se notează caracterele unei eventuale hepatomegalii (dureroasă, dură, cu marginea inferioară boselată, dimensiunile în centimetri) sau splenomegalii. Se notează eventualele modificări ombilicale. Prin percuţie se delimitează marginea inferioară a ficatului şi splina. În caz de ascită, se caută semnul "valului". Se controlează reflexele cutanate abdominale.

Examenul genital şi rectal la bărbat constă în inspecţia regiunii sacrate şi perineale, palparea testiculelor, tuşeu ano-rectal.

Examenul genital şi rectal la femeie cuprinde examenul cu valvele, recoltarea de frotiuri, tuşeu vaginal şi rectal.

d. Examenul membrelor inferioare

Toracele şi abdomenul bolnavului sunt acoperite. Se descoperă membrele inferioare şi se inspectează comparativ. Se palpează pulsul la artera femurală şi se cercetează limfonodulii din regiunea inghinală. Se examinează sistemul venos superficial, postura membrului, axul membrului; se notează prezenţa varicelor, a circulaţiei venoase colaterale prin compresiune şi a semnelor de tromboflebită. Se cercetează mobilitarea activă şi pasivă, deformările articulare. Se vor palpa masele musculare, notându-se prezenţa durerilor polineuropatice sau miopatice. Se cercetează sensibilitatea superficială şi profundă, reflexele rotulian, achilean şi cutanat plantar. În funcţie de localizarea durerii, se pot efectua manevre de elongare a sciaticului, de precizare a localizării durerii în articulaţia coxo-femurală sau sacro-iliacă. Se va încheia cu cercetarea mersului. Se efectuează probele Romberg şi index-nas.

În cursul examinării, se întreabă bolnavul despre acuzele subiective la nivelul fiecărui segment.

I.3 Obţinerea datelor de la comisie

În ultimele minute ale examenului se cer de la comisie datele privind explorările paraclinice. Vor fi cerute numai acele explorări imagistice şi de laborator necesare diagnosticului pozitiv al bolii în cauză, începând cu cele uzuale şi care dau informaţii directe, menţionând apoi pe cele ajutătoare şi pentru diagnosticul complicaţiilor şi al bolilor asociate cu relevanţă pentru tratamentul afecţiunii de bază.

În această etapă a probei de concurs, candidatul trebuie să obţină, într-un timp scurt, maximum de informaţii de la secretarul comisiei. În primul rând, se vor nota datele de pe spatele foii de observaţie: curba temperaturii, a pulsului, a tensiunii arteriale, a diurezei, înălţime, greutate, alte date în funcţie de afecţiune (curba valorilor hemogramei pentru anemie, a stazei gastrice în stenoza pilorică, a glicemiei în diabet etc.). Apoi, se vor cere analizele de laborator într-o ordine care să nu omită nici o informaţie utilă diagnosticului (hemoleucograma completă, VSH, glicemie, colesterol, trigliceride, lipide totale, transaminaze, bilirubină, timol, fosfatază alcalină, rezerva alcalină, uree, creatinină, amilaze, timp de sângerare, timp de coagulare, coagulogramă, ionogramă, grup sanguin, Rh, sumar urină, urocultură). Pe măsura comunicării lor, se vor înscrie pe foaie numai rezultatele patologice şi se vor nota cu minus analizele cerute, considerate necesare, dar care lipsesc din foaia de observaţie. Analizele se cer în dinamică şi se reţin, în primul rând, cele patologice.

Urmează investigaţiile specializate: EKG, scintigrafie (eventual dozări hormonale), probe respiratorii, markeri tumorali examene radiologice (radioscopie toracică, examene baritate), ecografie, computer tomografie, IRM, examene endoscopice. Dacă interpretarea unui examen radiologic simplu se poate face de către candidat, care va examina radiografiile în ordine logică şi cronologică, pentru celelalte explorări imagistice se cere interpretarea specialistului.

Din rubrica examenelor de specialitate interdisciplinare se poate solicita, după caz, examen cardiologic, ORL, endocrinologic.

Dacă, din diverse motive, nu s-au efectuat tuşeele rectal şi vaginal, acestea pot fi cerute secretarului. Mai pot fi cerute alte documente medicale de la internări anterioare, explorări anterioare, eventuale intervenţii, precum şi date despre unele tratamente specifice făcute pe parcursul internării până în momentul examenului, chiar şi examenul local la internare.

II. TIMPUL DE GÂNDIRE

Timpul de gândire de 20 minute se utilizează pentru fixarea diagnosticului şi redactarea planului de expunere.

Aceasta conţine 8 puncte principale:

1. rezumatul foii de observaţie şi conturarea unui diagnostic prezumtiv;
2. diagnosticul diferenţial;
3. diagnosticul pozitiv complet al afecţiunii principale şi al celor secundare asociate;
4. evoluţia bolii fără tratament (complicaţii);
5. tratamentul;
6. externarea bolnavului şi indicaţia de externare;
7. prognosticul cazului;
8. analiza particularităţilor cazului.

Candidatul, închis singur într-o cameră, trebuie să-şi ordoneze întregul material clinic şi paraclinic, după schema de mai sus, în vederea prezentării cazului în faţa comisiei. El nu are timp să scrie în detaliu, pe cele 8 subcapitole (de preferat trecute pe foi separate), decât ideile principale pentru fiecare punct.

Candidatul va scrie diagnosticul complet, care va fi înaintat comisiei, după care timp de 20 minute va susţine proba clinică.

III. EXPUNEREA CAZULUI

Proba clinică este o probă practică la patul bolnavului şi nu expunerea orală a bolii în cauză, evitându-se consideraţiile teoretice. Se va folosi o linie personală de expunere.

1. Prezentarea rezumatului foii de observaţie se face în ordine, începând cu datele de identificare, motivele internării, istoricul afecţiunii, antecedentele şi examenul loco-regional, după care se prezintă elementele pozitive ale examenului clinic obiectiv, urmate de rezultatele examenelor paraclinice specializate (biologie, imagistică, endoscopie, biopsii citologie etc.), urmate de recapitularea sintetică a observaţiei bolnavului.

De exemplu:

Am examinat bolnavul / bolnava ... de ... ani, de profesie ...., din mediul urban/ rural sau cu domiciliul actual în ...., internat(ă) în Clinica ...., la data de ... sau în urmă cu ... zile, pentru ... (urmează motivele internării). Motivele internării vor fi sistematizate şi ierarhizate în ordinea importanţei. Începând cu motivele internării şi pentru fiecare punct al prezentării, comisiei trebuie să i se sugereze, într-un fel sau altul, diagnosticul (3).

În privinţa condiţiilor de viaţă şi de muncă, a antecedentelor heredo-colaterale şi personale, reţinem ... sau nu reţinem ceva deosebit pentru afecţiunea în cauză.

Datele care privesc anamneza vor fi prezentate diferit în cazul unei afecţiuni cronice sau în cazul unei afecţiuni cu caracter de urgenţă medico-chirurgicală.

În cazul unei afecţiuni cu caracter de urgenţă, prezentarea anamnezei începe cu episodul acut actual, care a determinat internarea de urgenţă, episod care va fi proiectat pe fondul suferinţei cronice, când aceasta există.

Examenul clinic general ne relevă un bolnav afebril/febril, cu stare generală ... (bună, mediocră, alterată), echilibrat neuropsihic sau dezorientat, confuz etc., cu status ponderal ... (normo- sau hipoponderal sau cu obezitate de grad 1, 2 sau 3), cu facies caracteristic pentru ...., cu tegumente şi mucoase ...., cu/fără edeme ale membrele inferioare, cu poziţie/atitudine antalgică.

Examenul local va fi prezentat comisiei cu lux de amănunte şi bine sistematizat. Se vor expune datele obţinute la inspecţie, palpare, percuţie şi auscultaţie, precizând poziţiile în care a fost examinat bolnavul, precum şi unele manevre speciale din timpul examinării.

Restul examenului clinic pe aparate şi sisteme a relevat modificări patologice sugestive pentru ....

Investigaţiile paraclinice patologice vor fi prezentate în dinamică, în următoarea ordine: tablou biologic, explorări imagistice şi alte date paraclinice (EKG, probe respiratorii, examene endoscopice cu/fără biopsie etc.). Se vor menţiona şi unele date normale, precum grupul sanguin sau Rh-ul. În unele cazuri, vom menţiona diverse dozări hormonale în sânge.

În ceea ce priveşte explorările imagistice, se vor menţiona, mai întâi, datele patologice comunicate de secretar, apoi se poate lua în discuţie interpretarea proprie a radiografiilor, ecografiilor, arteriografiilor etc. Se poate recomanda repetarea acestor examene şi, eventual, se va condiţiona diagnosticul şi indicaţia terapeutică de acest lucru. Uneori, se poate pune problema completării investigaţiilor existente. În privinţa investigaţiilor paraclinice considerate necesare şi neefectuate, acestea vor fi adaptate cazului şi justificate.

Datele paraclinice nu servesc exclusiv diagnosticul, multe dintre ele au legătură directă cu strategia, tactica şi tehnica operatorie, cu incidentele, accidentele intraoperatorii, posibile complicaţii postoperatorii. Acestea vor fi comentate şi valorificate la capitolele respective.

În final, se concluzionează:

În baza datelor clinice şi paraclinice existente la foaia de observaţie putem afirma diagnosticul prezumtiv pozitiv de .... Acesta este sugerat de ... (date clinice sugestive*), susţinut de ...* (date paraclinice*) şi impus de ...* (endoscopie cu biopsie, computer tomografie).

2. Diagnosticul diferenţial va fi prezentat diferit, în funcţie de complexitatea cazului şi de tipul concursului.

Dacă ne găsim în faţa unui caz mai puţin investigat, cu date paraclinice contradictorii, diagnosticul diferenţial va fi bazat pe datele clinice. Se vor selecta numai afecţiunile cele mai probabile în contextul clinic dat, care vor fi susţinute de datele paraclinice. Alteori, datele paraclinice sunt foarte sugestive pentru un diagnostic şi, atunci, diagnosticul diferenţial va fi paraclinic.

Diagnosticul diferenţial la bolnavii cu cancer constă în enumerarea sindroamelor pseudotumorale, a bolilor cu care ar putea fi confundată localizarea tumorală, expunându-se datele clinice şi de laborator care pledează împotriva afecţiunii şi determină eliminarea ei din cauză, fără a include toate bolile cu care s-ar putea face diagnosticul diferenţial în cazul bolnavului examinat (1).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut, de asemenea, şi pentru eventualele complicaţii şi sindroame paraneoplazice.

3. Diagnosticul pozitiv complet al afecţiunii principale şi al celor secundare asociate. Se reia diagnosticul pozitiv prezumtiv al afecţiunii principale, îmbunătăţit, detaliat (etiopatogenic, fiziopatologic, anatomoclinic, topografic, de stadiu evolutiv). Dacă este cazul, se va menţiona un diagnostic etiopatogenic (varice secundare membrele inferioare după sindrom posttrombotic). La fel, dacă este cazul vom menţiona un diagnostic fiziopatologic (angiocolită supurată icterouremigenă, stenoză pilorică ulceroasă cu sindrom Darrow).

Diagnosticul anatomoclinic este foarte important (cancer de cec ulcerovegetant sângerând şi infectat, cu abces perineoplazic, care corespunde unei forme clinice anemice şi/sau febrile). În unele situaţii, este necesar un diagnostic topografic (cancer gastric ulcerovegetant porţiune verticală mica curbură sau ulcer postbulbar supravaterian penetrant în pancreas).

În cazul cancerelor, se impune un diagnostic stadial evolutiv apreciindu-se caracterul extensiv la organ (întindere în înălţime, circumferenţială şi în grosimea peretelui), caracterul invaziv (penetrarea în structurile anatomice vecine), propagarea limfoganglionară loco-regională (N) şi la distanţă, posibilele metastaze (M).

Se enunţă metoda prin care a fost precizat diagnosticul de cancer, care este tipul histologic de cancer, forma anatomoclinică, stadiul bolii, categoria prognostică (forme localizate, forme avansate loco-regional şi forme metastatice), complicaţiile şi bolile asociate. Anatomia patologică joacă un rol esenţial în diagnosticul de malignitate. Informaţiile au şi valoare prognostică determinând tratamentul optim al bolnavului în cauză. Datele anatomice includ mărimea tumorii, aspectul macroscopic, ţesutul de origine, tumoră primară sau metastază, gradul diferenţierii tumorale, gradul invaziei loco-regionale (limfatice, vase sanguine, seroasa, capsula organului), dacă tratamentul chirurgical anterior a excizat complet tumora cu o margine adecvată de ţesut normal sau există ţesut tumoral rezidual macroscopic sau microscopic (1).

Odată diagnosticul confirmat, urmează bilanţul preterapeutic, stadializarea cancerului (care defineşte mărimea şi extensia tumorii loco-regională şi la distanţă). Acest bilanţ aduce informaţii prognostice, orientează tratamentul şi fixează o linie de referinţă faţă de care se apreciază răspunsul la tratament. Bilanţul preterapeutic, obligatoriu pentru stadializarea clinică (TMN clinic), impune stadializări standard pentru fiecare localizare (1).

4. Evoluţia bolii fără tratament. Rareori, bolile chirurgicale au şanse de ameliorare sau vindecare spontană. De obicei, boala netratată evoluează spre cronicizare şi agravare prin apariţia complicaţiilor. Complicaţiile, acute sau cronice, locale sau generale, funcţionale sau organice, pot schimba cursul bolii şi au, uneori, evoluţie fatală (3).

În cazul tumorilor maligne, evoluţia va urmări propagarea locală la nivel de organ şi dincolo de organ, limfoganglionară şi la distanţă, cu diseminare neoplazică, insuficienţă multiplă de organ, caşexie neoplazică şi exitus.

Diagosticul de evolutivitate şi aprecierea agresivităţii este destul de greu de efectuat, dar posibil, bazându-se pe date de anamneză privind ritmul de creştere în dimensiuni a unei tumori palpabile, prezenţa semnelor locale inflamatorii, măsurători directe la diferite intervale, dinamica markerilor. Aprecierea evoluţiei cazului impune includerea acestora în categoria prognostică cea mai probabilă pentru localizarea tumorală respectivă şi a complicaţiilor apărute prin progresie fără tratament, sau/şi riscul de recidivă şi metastazare. Se analizează prognosticul, luând în considerare date procentuale cunoscute privind mortalitatea, cu şi fără tratament, intervalul liber de boală, potenţialul evolutiv al bolii, dacă simptomele pot fi produse de o boală asociată tratabilă şi dacă o eventuală complicaţie poate fi evitată prin tratament (1).

În faţa perspectivelor la care este supus bolnavul netratat, devine evidentă necesitatea unui tratament conservator (medical sau de altă natură) sau chirurgical.

5. Tratamentul

5.1. Tratamentul medical intră în discuţie, cel mai adesea, numai ca etapă de pregătire preoperatorie. Pregătirea preoperatorie corectă asigură succesul unei operaţii (stenoză pilorică ulceroasă decompensată, hipertiroidie, pregătirea colonului într-un cancer de colon). Alteori, tratamentul medical intensiv este suficient într-o urgenţă medico-chirurgicală de tipul pancreatitei acute.

Pe bolnavi selecţionaţi, tratamentul medical poate fi exclusiv atunci când, bazat pe argumente solide, candidatul stabileşte o contraindicaţie operatorie. Este cazul unor cancere depăşite din punct de vedere chirurgical, la care se recomandă radioterapie şi/sau chimioterapie. Dacă se speră la o reconversie a cazului, acest tratament are rol de terapie neoadjuvantă. Sunt şi cazuri la care intervenţia se amână din diverse motive şi, atunci, bolnavul va urma un tratament medical sau ortopedic (bandaj herniar pentru o hernie inghinală la un vârstnic tarat, ciorapi elastici pentru varice hidrostatice ale membrelor inferioare).

Tratamentul medical preoperator cuprinde şi antibioprofilaxia sau antibioterapia curativă într-o stare septică gravă, care precede cu puţin timp intervenţia şi profilaxia cu Clexane la bolnavii cu factori de risc pentru boala tromboembolică postoperatorie.

5.2. De cele mai multe ori, bolnavul beneficiază de tratament chirurgical deoarece nu există alternativă de tratament conservator (de exemplu, eventraţia postoperatorie), tratamentul conservator este ineficace sau sub tratament conservator boala s-a agravat şi au apărut complicaţii ; uneori, indicaţia chirurgicală constituie ultima resursă diagnostică şi atunci apelăm la laparoscopia/laparotomia exploratorie.

5.2.1. Dacă indicaţia chirurgicală are un caracter absolut sau categoric, aceasta se poate realiza în urgenţă imediată sau amânată ori poate fi programată (operaţia „la rece").

5.2.2. După ce se discută indicaţia chirurgicală, se va aminti scopul sau viza tratamentului chirurgical luând în discuţie o chirurgie cu viză patogenică, care să întrerupă cercul vicios generator de boală şi să aducă vindecarea sau, raportat la cancer, o chirurgie cu viză de radicalitate oncologică sau o chirurgie paleativă (3).

5.2.3. În continuare, se va argumenta alegerea procedeului operator optim din mai multe variante posibile. Indicaţia unui procedeu operator nu înseamnă o listă de procedee din care propunem pe cele mai noi, ci o argumentare practică pornind de la datele clinice şi paraclinice pe care le avem la dispoziţie (3). Acestea definesc strategia şi tactica operatorie adecvate fiecărui caz. Aici se va discuta abordul chirurgical clasic (chirurgie deschisă) sau abordul laparoscopic.

5.2.4. Un punct important al expunerii îl constituie alegerea momentului operator.

Într-o operaţie efectuată „la rece", deci programată, momentul operator este condiţionat de terminarea explorărilor, de rezultatele pregătirii preoperatorii, de compensarea unor pierderi, a unor dezechilibre metabolice sau chiar a unei funcţii vitale. În alegerea momentului operator intervine şi asigurarea unei cantităţi suficiente de sânge sau existenţa unor condiţii tehnice particulare (biopsie extemporanee, explorări radiologice intraoperatorii).

Într-o urgenţă chirurgicală amânată, alegerea momentului operator este dependentă atât de boală şi de gravitatea sa, cât, mai ales, de evoluţia sub tratament complex (o hemoragie digestivă superioară ulceroasă, care recidivează brutal, impune hemostaza chirurgicală de urgenţă).

Într-o urgenţă chirurgicală absolută (ulcer duodenal perforat, sarcină extrauterină ruptă cu inundaţie peritoneală), intervenţia chirurgicală se realizează în primele ore de la internare sau chiar în momentul prezentării, măsurile de reanimare împletindu-se cu explorările şi tratamentul chirurgical.

5.2.5. Alegerea anesteziei se face de comun acord cu medicul anestezist şi va fi adaptată cazului. Anestezia poate fi locală, loco-regională, rahidiană, peridurală sau generală (i.v. sau prin intubaţie oro-traheală). Există şi contraindicaţii anestezice, care pot schimba momentul operator. Se vor aprecia riscul anestezic şi cel chirurgical. Se poate lua în considerare scorul ASA al Societăţii Americane de Anesteziologie :

- Pacient fără afecţiuni asociate ;
- Boală sistemică medie, fără limitare funcţională ;
- Boală sistemică severă, cu limitare funcţională bine definită ;
- Boală sistemică severă ce constituie o ameninţare permanentă a vieţii ;
- Bolnav muribund, care nu poate supravieţui peste 24 de ore, cu/fără operaţie ;

E. Indicativ ce se adaugă notaţiei de mai sus în caz de urgenţă.

5.2.6. Se va discuta, apoi, dispozitivul operator, menţionând poziţia chirurgului şi a ajutoarelor în raport cu bolnavul, poziţia bolnavului pe masa de operaţie (amputaţia de rect în două echipe), a cooptării în echipă a altor specialişti (chirurg vascular, plastician, urolog) şi, eventual, succesiunea intervenţiilor în cazul politraumatismelor.

5.2.7. Se va aminti cum se pregăteşte câmpul operator, apoi se trece la calea de abord.

Se vor enumera câteva căi de abord clasice, în final propunându-se cea care oferă cea mai bună vizibilitate, un sacrificiu anatomic mai mic şi un număr mai redus de complicaţii postoperatorii. Alegerea căii de abord este mai dificilă în reintervenţii.

5.2.8. După ce se realizează abordul chirurgical, urmează explorarea completă a regiunii în vederea confirmării diagnosticului preoperator şi inventarierea leziunilor asociate. Uneori, explorarea trebuie continuată cu o explorare internă endolumenală sau cu alte explorări paraclinice (ecografie intraoperatorie, colangiografie intraoperatorie, examen bacteriologic şi/sau citologic, biopsie extemporanee, coledocoscopie şi alte endoscopii).

În urma explorării se conturează indicaţia operatorie definitivă pentru afecţiunea principală şi pentru leziunile asociate.

Ajuns în acest punct al prezentării, candidatul va expune, în continuare, elementele de strategie şi tehnică chirurgicală adecvate cazului.

În concluzie, discutând tratamentul chirurgical, trebuie amintite 7 puncte :

- în ce scop se face operaţia (viza tratamentului chirurgical) ;
- cu ce mijloace (procedeele chirurgicale) ;
- când (momentul operator) ;
- cu ce anestezie ;
- pe ce cale de abord ;
- într-o singură şedinţă operatorie sau mai multe ;
- cum se desfăşoară operaţia (tactica şi tehnica operatorie).

5.2.9. Tactica operatorie arată cum trebuie procedat în timpul operaţiei pentru a facilita desfăşurarea sa şi a preveni incidentele şi accidentele intraoperatorii. Tehnica operatorie cuprinde timpii operatori.

5.2.10. Apoi, se vor discuta incidentele şi accidentele intraoperatorii, adică leziunile şi complicaţiile posibile pe parcursul desfăşurării intervenţiei. Se va insista asupra condiţiilor de apariţie, prevenirea, recunoaşterea şi repararea lor, legată de natura, localizarea şi stadiul evolutiv al leziunii la bolnavul dat.

5.2.11. În continuare, se vor expune îngrijirile postoperatorii care asigură o evoluţie simplă. Acestea au în vedere menţinerea sau restabilirea funcţiilor vitale perturbate de boală şi de agresiunea anestezico-chirurgicală, prevenirea complicaţiilor imediate, precoce sau tardive legate de boală, operaţie şi terenul pe care evoluează.

Îngrijirile postoperatorii încep odată cu terminarea operaţiei, în perioada perioperatorie (primele ore postoperator), perioada postoperatorie imediată (primele 24 de ore postoperator) şi durează toată perioada spitalizării.

Criteriile de urmărire sunt, în primul rând, clinice (temperatură, puls, tensiune arterială, respiraţie, diureză, stare generală, aspectul tegumentelor şi mucoaselor, aspectul plăgii operatorii, aspectul drenajului), dar şi paraclinice (hemoleucogramă, ionogramă, glicemie, uree, creatinină, proteinemie, radiografie toracică, ecografie abdominală şi alte explorări în funcţie de boala pentru care s-a efectuat intervenţia).

În privinţa măsurilor, trebuie menţionată, în primul rând, reechilibrarea volemică, electrolitică şi energetică la un bolnav care nu poate fi alimentat decât parenteral în primele zile postoperator. Se va face bilanţul intrărilor şi ieşirilor (3).

Se va discuta tratamentul antibiotic, anticoagulant şi analgetic şi tratamentul specific de susţinere a afecţiunilor asociate. În perioada postoperatorie precoce, bolnavul va fi mobilizat, se reia progresiv alimentaţia orală, în raport cu creşterea toleranţei digestive şi reluarea tranzitului intestinal. Examenul clinic abdominal, cantitatea şi calitatea drenajului autorizează mobilizarea, scurtarea sau suprimarea tuburilor de dren. Supravegherea plăgii operatorii este importantă pentru a recunoaşte precoce o eventuală complicaţie (hematom, supuraţie parietală, evisceraţie). Nu se vor uita mobilizarea activă şi pasivă a bolnavului, gimnastica respiratorie, masajul.

5.2.12. Complicaţiile postoperatorii pot să apară în perioada postoperatorie imediată sau precoce sau în perioada postoperatorie tardivă.

Incluzând şi perioada perioperatorie, complicaţiile imediate şi precoce se referă la cele care pot să apară în primele 24 de ore postoperator (imediate) sau în zilele următoare (precoce), pe toată perioada spitalizării. Complicaţiile din perioada perioperatorie sunt legate, în special, de anestezie: insuficienţa respiratorie acută, vărsătura cu, eventuala, complicaţie pulmonară – sindromul Mendelson, complicaţiile după rahianestezie etc. Complicaţiile postoperatorii precoce pot fi generale, condiţionate de teren (vârstă, patologie asociată) şi locale care, la rândul lor, pot fi viscerale şi parietale.

Complicaţiile generale care pot fi discutate sunt complicaţii pulmonare şi cardiovasculare, urinare, tromboembolice, neurologice, eventual posttransfuzionale, hemoragii digestive superioare, ischemii acute periferice etc. Dintre complicaţiile locale viscerale, dintre care unele obligă la reintervenţie, se amintesc hemoragia, peritonita, ocluzia, pancreatita acută şi altele specifice fiecărei intervenţii chirurgicale. Complicaţiile locale parietale includ hematomul, supuraţia banală a peretelui, evisceraţia postoperatorie, fasceita necrozantă.

Complicaţiile postoperatorii tardive încep din momentul externării bolnavului, sunt nelimitate în timp şi includ recidivele, eventraţiile, diverse sechele postoperatorii şi altele.

Legat de tratament, se va fixa o schemă terapeutică personală, individualizată, indicând opţiunile terapeutice sub forma tratamentului standard şi în curs de evaluare.

Se vor preciza criteriile de evaluare a tratamentelor: rata de răspuns, efecte secundare şi complicaţiile legate de tratament, tratamentul leziunilor reziduale active, posibilitatea eşecurilor terapeutice şi cauzele de eşec, rezultatele la distanţă.

6. Externarea bolnavului şi recomandările la externare

Aprecierea momentului se face în funcţie de perioada postoperatorie, de boală sau de tarele asociate. Bolnavul poate fi externat ca vindecat per primam sau mai necesită îngrijire în ambulator. În caz de intervenţii seriate se va programa o nouă operaţie. Legat de boală, externarea se face când aceasta este complet vindecată sau evoluţia este bună. În privinţa tarelor asociate, bolnavul poate primi indicaţie de tratament medical sau poate fi transferat în alt serviciu.

Biletul de ieşire din spital conţine epicriza – sinteza observaţiei clinice, elementele diagnostice, indicaţia operatorie, constatările operatorii, anatomia patologică şi recomandările la externare privind regimul de viaţă (alimentaţie, efort fizic, concediu medical), tratamentul legat de boală sau de intervenţie; uneori, terenul impune îngrijiri specifice, fiziokinetoterapie. Se va menţiona dispensarizarea (control), eventual o nouă internarea.

O menţiune specială este necesară pentru bolnavii neoplazici operaţi care vor fi îndrumaţi pentru continuarea tratamentului şi luarea în evidenţă în reţeaua oncologică teritorială. La aceşti bolnavi se va aprecia momentul externării din spital, indicându-se pe biletul de ieşire rezultatul imediat al tratamentului, modalităţile ulterioare de urmărire terapeutică: clinică, imagistică, monitorizarea prin markeri, momentul revenirii la control, tratamentul de întreţinere (doza). Se va cuantifica, de asemenea, toxicitatea de organ secundară chimioradioterapiei. Recuperarea (readaptarea) bolnavului oncologic, fizică, psihică şi socio-profesională încheie momentul externării din spital.

O dispensarizare specială o au bolnavii diabetici şi stomizaţi.

7. Prognosticul cazului

Prognosticul poate fi, pe de o parte, foarte bun, bun, rezervat sau grav, iar pe de altă parte, postoperator imediat şi tardiv. Se va prezenta prognosticul vital, funcţional şi social.

Prognosticul vital imediat poate fi rezervat în unele intervenţii de amploare, în pancreatitele acute necroticohemoragice complicate. Prognosticul vital îndepărtat se referă la speranţa de viaţă şi se estimează, mai ales în cancer, la 3 şi la 5 ani postoperator. El se discută în funcţie de factorii de prognostic.

Prognosticul funcţional se leagă de intenţia intervenţiei chirurgicale de a restabili funcţia compromisă de boală şi de măsura în care acest lucru s-a reuşit (3) şi va fi raportat în timp.

Prognosticul social se referă la reîncadrarea socio-profesională.

8. Particularităţile cazului

Particularităţile cazului reunesc elementele specifice care disting cazul de altele, aparent, comparabile, ce-i conferă o anumită individualitate, îl fac deosebit şi comportă măsuri terapeutice deosebite.

Se discută particularităţile care ţin de bolnav, de boală şi de conduita terapeutică. Cele care ţin de bolnav se referă la sex, vârstă, factori socio-profesionali, teren, asocieri patologice deosebite. Referitor la boală, se va lua în considerare evoluţia sa, condiţionată de o topografie particulară sau de condiţii anatomice particulare (anomalii), particularităţi în funcţie de stadiul evolutiv, formele clinice, particularităţi de strategie, tactică şi tehnică operatorie, de evoluţie şi prognostic postoperator. În privinţa conduitei terapeutice, se vor extrage particularităţile de tratament adresate bolii şi terenului asociat.

Expunerea particularităţilor cazului încheie prezentarea şi este un bun prilej de a demonstra comisiei maturitatea candidatului. Aceasta trebuie să reunească şi să exprime concis câteva elemente specifice, care detaşează cazul de obişnuit, care-l fac deosebit şi care comportă măsuri deosebite (3).

Întreaga prezentare trebuie să fie suplă, să fie legată de aspectele practice şi particularităţile cazului (orientarea la caz este mai valoroasă decât orice teoretizare pe marginea cazului), centrul ei de greutate fiind legat de nivelul concursului, de bolnav şi, bineînţeles, de candidat.

BIBLIOGRAFIE

1. Bild E., Târcoveanu E., Proba clinică practică de concurs în oncologie, ***Clinica***, 1999, IV, 5, 35-42.
2. Geormăncanu M., Oltean D., Prişcu A., Şuţeanu Şt., *Metodologia probei clinice de concurs*, Ed. ALL – Medicină umană, Bucureşti, 1996.
3. Păcescu E., *Proba clinică în chirurgie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997.
4. Răzeşu V., *Chirurgie generală. Probe practice pentru examene şi concursuri*, Ed. Junimea, Iaşi, 1987.
5. Târcoveanu E., *Probă practică de concurs*, Rev Med Chir, 1982, 1, 167-174.

IN MEMORIAM

PROF. DR. DOC. ALEXANDRINA GAIGINSCHI

(23 IULIE 1904 - 28 DECEMBRIE 2002)

Doamna Profesor Alexandrina Gaiginschi a fost Doctor Docent în Ştiinţe Medicale, specialitatea Bacteriologie, medic primar, conducător de doctorate, profesor consultant şi dacă adaug că a fost printre foarte puţinii profesori de la Iaşi care a primit Premiul Ministerului Educaţiei şi Învăţământului pentru cercetare, apare o uimitoare imagine a capacităţilor sale.

Am cunoscut-o în 1947. Eram internă. A fost prima persoană pe care o vedeam, păşind, tot pentru prima oară, în Laboratorul de Bacteriologie al Institutului de Igienă.

Am reîntâlnit-o în Laboratorul de Bacteriologie al Facultăţii de Medicină, în 1948: o tânără asistentă, delicată şi, totodată, şefa Laboratorului de Bacteriologie de la Institutul de Igienă.

În curând, aveam să constat că suntem vecine, pe vechea şi, pe atunci, liniştita stradă Sărărie.

Era vremea când subiectul discuţiilor la întâlnirile de dimineaţă, în drum spre facultate, era fiul ei, Radu, şi când, totdeauna amuzată, povestea despre noile lui şolticării; azi distinsul Profesor Radu Gaiginschi.

*

Formarea ca bacteriolog a viitoarei Profesor a început în 1928, întâi în cadrul Spitalului Izolarea, apoi în Laboratorul regional de Bacteriologie, ambele sub conducerea Profesorilor Alex. Slătineanu şi Mihai Ciucă. În 1930, când Prof. Slătineanu înfiinţa Institutul de Igienă, cu cel de-al treilea Laborator de Bacteriologie (după plecarea doamnei Dr. Rodica Eugenia Alexa, bursieră Rockefeller), acest laborator va fi condus de D-na Dr. Gaiginschi, până la mutarea Institutului în actualul sediu (1951). Era mereu la masa de lucru, cu lupa în mână, examinând un preparat.

Înalta apreciere a Prof. Slătineanu pentru colaboratoarea sa, s-a concretizat prin propunerea pentru un stagiu de perfecţionare, 1933-1935, la Institutul Pasteur din Paris, unde a lucrat în laboratoarele profesorilor Calmette şi Boquet, mari nume în bacteriologie.

*

Îşi începe activitatea didactică în 1939 când, succesorul Prof. Slătineanu, Prof. Şt. Nicolau, o va numi, prin concurs, asistentă la catedra de Bacteriologie. Va străbate toate treptele până la cea de Profesor, 1962-1969.

Atunci, în 1969, cu ocazia ultimei şedinţe de colectiv de catedră, înaintea vacanţei de vară, ne-a luat prin surprindere, anunţându-ne că este ultima pe care o mai prezidează.

Nici unul din colectivul pe care il prezida nu a găsit cuvinte potrivite, eram fără glas.

De aceea, am provocat o "altă ultimă şedinţă", în care, de acord cu toţi colegii, am conclus că a deveni profesor consultant reprezintă doar o avansare, o încununare a activităţii universitare şi nu o despărţire.

*

D-na Prof. Alexandrina Gaiginschi era o **pasionată cercetătoare** şi, cu siguranţă, unicul om pe carte nu l-am auzit niciodată ridicând glasul, indiferent cine era interlocutorul şi indiferent cât de serioasă era problema. Cel mai adesea, cu un fin zâmbet pe buze, şi, exceptând orele de curs, permanent la masa de lucru, în laborator, fie la catedră - dimineţile, fie la Institutul de Igienă – după amiezele.

Încă de pe atunci, preocuparea sa majoră în cercetare a fost studiul bacilului Koch, agentul tuberculozei, sub toate aspectele: posibilităţi de diagnostic, imunitate, modificări morfobiologice sub influenţa a diferiţi factori de mediu, inclusiv acţiunea unor antibiotice şi chimioterapice de sinteză. Erau studii în continuarea celor începute în tinereţe, la Paris, denotând serioasa sa perseverenţă. Peste 100 de lucrări, parte în limba franceză.

Susţinuta sa activitate de cercetare a fost remarcată şi răsplătită: în 1960, prin titlul de Doctor Docent în Ştiinţe Medicale, iar în 1965, la propunerea Rectorului de atunci, Prof. Oscar Franche (care mi-a cerut să-l secondez în întocmirea referatului), cu Premiul Ministerului Educaţiei şi Învăţământului pentru cercetare.

În acelaşi plan ştiinţific, mai menţionez că în calitatea sa de conducător de doctorat, cu o modestie de nedescris, menţionează undeva, citez "... am format 23 de doctori în Ştiinţe Medicale"; din memorie, câteva nume: Prof. Gabriela Coman, Prof. Tatiana Turcu, Conf. Ortansa Stoica Ungureanu, Dr. Sergiu Niţescu, Dr. Shelly Sfartz, Dr. Mihaela Georgescu, Prof. I. Domokos (UMF Tg. Mureş), Prof. Sabău (UMF Tg. Mureş) şi alţii.

*

În actuala conjuctură politică internaţională, îmi permit să amintesc că două din conferinţele D-nei Prof. Gaiginschi au avut ca subiect *războiul bacteriologic*: Protest împotriva războiului bacteriologic; demonstrând gândirea profundă a celui mai modest cadru didactic pe care l-a avut UMF Iaşi

Prof. dr. Eugenia Duca

UN OMAGIU DOAMNEI PROF. DR. DOC. ALEXANDRINA GAIGINSCHI

La cumpăna dintre ani am condus pe ultimul drum pe Doamna **Prof. dr. doc. Alexandrina Gaiginschi**, reprezentant de marcă a şcolii medicale ieşene, care şi-a adus contribuţia la dezvoltarea microbiologiei prin numeroase studii şi publicaţii în reviste cu circulaţie naţională şi internaţională

Urmaşă a Prof. Condrea, a condus disciplina de Microbiologie până la vârsta de 70 de ani. În peste 40 ani de activitate didactică şi ştiinţifică a format specialişti şi doctori în ştiinţe medicale, care au abordat teme de cercetare din cele mai diverse dar, în mod deosebit, a fost pasionată de una din problemele majore ale medicinei care şi astăzi este de mare actualitate : tuberculoza. Un colectiv de la catedră condus de domnia sa s-a dedicat, pe parcursul a mai multor ani, acestui studiu cu numeroase încă necunoscute, lucrările respective fiind apreciate de specialişti din întreaga ţară.

În ultimii ani ai vieţii a fost preocupată de realizarea unor sinteze ale acestor cercetări, antrenând şi pe foştii colaboratori.

Ca o recunoaştere a întregii activităţi didactice şi ştiinţifice a primit medalii şi distincţii.

Sunt una din persoanele care i-au fost apropiate în ultima perioadă a activităţii sale, fiind de altfel ultima sa elevă care-şi desfăşoară activitatea la disciplină. Pe lângă amintirile care mi-au rămas în calitatea sa de dascăl, am fost întodeauna atrasă de calităţile sale umane. Era de o modestie cum numai oamenii mari sunt capabili să o manifeste, demonstrând întodeauna răbdare şi înţelegere faţă de cei pe care i-a format. Onestitatea, blândeţea, toleranţa faţă de cei din jur, impunea colaboratorilor un comportament asemănător. Niciodată nu am auzit-o ridicând tonul sau comentând situaţii peste care nu întodeauna le accepta cu uşurinţă.

În primăvara acestui an, când am vizitat-o de ziua onomastică împreună cu D-na Prof. Duca, am regăsit-o aproape neschimbată. Am remarcat, la venerabila vârstă de 97 de ani, memoria demnă de invidiat pe care o păstrase, cursivitatea conversaţiei pe care am purtat-o şi emoţia puternică trăită în faţa florilor primite. Nu ştiam că o vedeam pentru ultima dată.

Dumnezeu să o odihnească în pace !

Prof. dr. Gabriela Coman

INDEX AUTORI

Agoroaei L 782
Albert A 76
Albu A **376,578**
Albu M 376,578
Alexa ID **825**
Amălinei C 235,**614**
Ambăruş V **107**
Andrei R 712
Andruşcă D 290
Antohe DŞ 154,169, 360,365,757
Antohe M 164,387,634
Antoniu S 290
Aprodu G 625
Aprotosoaie C 588
Arsenescu C **112,812**, 829
Astărăstoaie V 690
Azoicăi D 319,**545**,659

Balan R 614
Balan T 614
Bandac R 421
Barbacariu L 777
Basu C 505
Bădescu M 47,331
Bălan G 286,303,480, 725
Beldiman D 848
Benchea B 70,401
Blidaru I **343**
Bogdănici C **762**
Bortă C 76,276
Borza C 545,595,829
Bourceanu I 560
Boza C 276
Bradea C 768
Braha E 240,473
Brânză M 76,276
Brădăţan O 307
Brănişteanu D 101
Bredeţean O **796**
Briotă L 112
Brumariu O 324
Budurcă AR 611
Buga C 421
Buhuşi CM 247
Burdujan A 128,696
Butcovan D 545,**595**, 600,690,812,**829**
Butnariu G 294
Butnaru E **782**

Câmpeanu C 600
Carasevici E 334,343, 511,720
Carja L 273
Caşcaval D 414
Călin D 147
Cărăuşu EM **370,712**, 792
Căruntu I **93**
Cernahoschi L 319
Cernucan DL 741
Chifu C 290
Chiriac CD 443
Chiriac S **258**
Chiriţă D 411, 565
Chiseliţă I 298
Cianga C **229**,343,**511**, **720**
Cianga P 229,511,720
Cijevschi C **35,264,487**
Cinotti L 14
Ciochină AD 307,796
Ciocoiu M **331**
Cionca D 411
Ciortescu I 286,303,523
Ciuhodaru T 401
Cîntec GC 93
Cobzeanu MD **365**
Cojocariu C 480,**492**
Colev V 47, 331
Coman G 356,625
Constantinescu D 294
Corcaci C **348**,352,421
Corcaci R **178,421**
Cosmescu A 777
Cosovanu A 107,128
Costan VV 174
Costea F 307
Costinescu V 365
Costuleanu M **83**,391, **516**,741
Costuleanu N 83,380, 516,741
Cotea E 311
Cotrutz C 384
Cotrutz CE 384
Cotuţiu C 93,235,614
Cotuţiu D 101
Covic A **30**,112,290
Covic M 30,247,451, 820,836
Cozma CD 258
Cozma L 334,511,720
Cozma T 178
Crauciuc E **169**
Cristea A 319
Cristea C 60
Croci A 588
Crumpei F 405
Cucu G 841

Dabija RC 147
Danciu M 725
Daniil C 65, 736
Dăncescu P **424**
Dănilă G **391**
Dănilă N 311
Diaconescu V 595
Diaconu C **132,334**,511, 720
Diaconu G **316**
Dimache M **531**
Dimitriu CD 796
Dogaru C 334
Dolinescu C 137
Dorobăţ C 348,352
Dragomir C 132,137, 334
Drochioiu G 505
Drug VL **307**,531,**845**
Dubei L **569**
Duma O **787**
Dumitriu AG 684

Epure O 768

Fărmeşanu M 319
Felea D **777**
Ficioru O 348
Filimon M 505
Filip F **101**
Filipoiu F **142**
Florea-Strat A 753
Foia I 792
Foia L 83,380,516
Frasin M 316,401
Frenţoaie L 595
Frîncu DL **147**
Frîncu LL 147

Galaction AI 414,592
Gavăt V **427,501**
Gavrilovici V 817
Georgescu D 324,606, 625
Georgescu GI 112,595, 812,829
Georgescu N **411,565**
Georgescu Şt 569,**702**
Georgescu T 258,820
Ghenghe D 132
Gherase F 806,**801**
Ghiciuc C 24
Ghionoiu G 178,565
Ghiorghiu DC 65
Ghiorghiu V 851
Ghirana A 147
Ghiuru L **122**
Gogălniceanu D 174
Goţia D 356
Goţia S **324**,625
Graur M 294,746
Grădinaru I 164,634
Grămadă SI **583**
Grigore I 316
Grigorescu E 801
Grigorică L 550
Grigoriu C **600,690**
Grigorovici A **817**
Gusbeth-Tatomir P 30

Hanganu E **338,622,705**
Hăncianu M 588
Hăulică I **223,443**
Hountis D 14
Hriscu A **806**
Hriscu E 806

Iacob G 796
Iacobovici I 380
Iancu SL **79**
Iftime C 334
Ilicenco D 782
Iliescu C 324
Indrei A 83,142,273, 556
Indrei LL 273,370,578, 712,**792**

Ioanid N 53
Ionescu C **184**
Ionescu CR 600
Ionescu D 60
Ionescu DG 10,**498**
Ionescu DL **268**
Ionescu O **60**
Ionescu SD **128, 696**
Iordache A 319
Iordache C **319**
Irimiea L 273,556, 575, **619**
Ivan A 545, **659**

Jaba MI 10

Lefter M 161
Lepşa A 405,608
Leuciuc E 128
Lovin S 820
Luca MC **352**
Luca V 79,348,352, 550,680
Luncă S 773
Lupaşcu C 311,841, **848**
Lupaşcu Cr **841,**848
Lupu G 142
Lupuşoru GE **24**

Macovei GN **757**
Manea P 128
Maxim I 606
Mătăsaru S 777
Mihai B 294
Mihai C 264, 487
Mihailovici S 523,**725**
Mihalache D **161,**348, **550**
Mihalache G **89**
Mihalache GrD 89
Mihalache IL 825
Mihalache Şt 773
Mihalache V 352
Mihăilă CB 370,792
Mihăilă D 324
Mihăilescu L 777
Minţescu E 35
Mircea C 782
Miron A **588**
Miron I 606
Mititelu G **560**
Mititelu GI 560
Mititiuc I **290**

Mitrică D 307
Mitu F **280,**537,**820**
Mitu M 280,**537,**820
Miuţescu E 264,487
Moldovanu R 629,768
Moraru D 316
Moraru E 324,625,674
Moraru G 537
Morăraşu C **76,276**
Morăraşu G 76,276
Moroşanu C 773
Moşoiu C 384
Mungiu OC **10**
Murgu A 324,625
Muscă S 53

Naum GA **397**
Năstasă V 806
Neacşu CN 629
Neamţu M 595,829
Nechifor M 556
Negru D 41,**65,736,**851
Negru I 65,736,851
Negru R 311
Neumann CP **174**
Nicolau C 550
Nistor S 777
Niţescu A 147
Novac C 736,**851**

Olaru C 319
Oniscu G **414**
Onofrei C 537
Ovănescu I 614

Palade F 825
Panaghiu L 825
Panaite Şt 387
Pandele GI 79,258,537, 820
Pânzaru C **356,606**
Paraschiv C **294**
Pavel M **380**
Pavelescu M 101,801
Păduraru A 712
Păduraru D **41,**142
Păduraru I 331
Păduraru L 41
Pencu D 178,411,565
Petrariu FD 501
Petrea C 712
Petrescu Gh 83,464, 665,**741**
Petreuş T 157,**384**

Petroaie A 777
Pintilie W 319
Pleşa A 311,**405,608**
Pleşa C **47**
Popârda O 47
Popa E 298
Popa F 286,303
Popa PD 796
Popa R 817
Popescu E 380
Potoroacă A 725
Prescorniţă L 569,841
Pricop C 736, 851
Pricop F 169
Pricop M **53**
Proca M 782
Profire L 391

Raica D 575,619
Rascarachi G 298
Răileanu I **14**
Reuţ R 65
Rezmireş A 35,264
Rezuş C 107,122
Rogojină O 76,276
Roman C 595
Romedea SN **773**
Roşu T 319
Rotar M 812
Rugina A 324,**625**
Russu G **684**
Rusu C 820,**836**
Rusu D 365
Rusu M 286,303,397
Rusu T 625,**674**
Rusu V **7,14,226,**397, **655**

Sandovici I **247,451**
Săndică E 595,829
Sărmăşan V 319
Scripcaru G 583
Scripcaru V **137**
Scurtu R 352
Sfarti C 480,492,523
Sîrbu P 411,565
Slătineanu SM 53,83, 464,665,741
Stamate T **611**
Stan M **286,303,**725
Stanca R 575
Stanciu A **235, 753**
Stanciu C 35,79,307, **439,**480,523,531,725

Stanciu O 492,**523**
Stănescu U 588,801
Stoica O **240,**247,**473**
Strat L 53
Strobescu E **746**
Şandru V 128,696
Şerban DN **464,665**
Şerban L 464, 665
Şorodoc L 41,65,**70,** 142,**401**
Ştefănescu C 14
Şunel V **505**

Tabib A 848
Tamaş C 421
Taraşi I 307, 730
Târcoveanu E **311,**629, 702,**768,866**
Tarta E 142
Tarţău L 24
Tatarciuc M **164,**174, **387,634**
Teleman S 725,796
Teodor A **680**
Teodor D 680
Tincu A 588
Tinică G 595,829
Tinică G
Toader E **730**
Tovarniţchi S 128
Trandafirescu M 516
Trifan A **480,** 492
Trofor A **298**
Turcu T 348, 550
Ţăranu T **157,**356,**360**
Ţurcanu D 258

Unc O 41
Ungureanu G 240,473
Ungureanu M **592**
Ungureanu V 356

Vaida C 319
Varlam H **154,**757
Vintilă D **629**
Viţalariu A 387
Volosciuc M 836
Vulpoi C 60

Zaharia I 401
Zamfir CL **273,556**
Zamfir M **575**
Zamfirescu M 273
Zbranca E 60
Zugun F 47,343,768

INDEX CUVINTE CHEIE

2-CHLOROETHANOL 592
3-BIS-(1, 3-DIMETHYL-XANTHIN-7YL)-2-HYDROXY-PROPANE 391
3-DIMETHYL-XANTHINE AND 8-R-1 391

A_3 ADENOSINE RECEPTORS 516
ABDOMINAL WALL INFECTIONS 569
ACETONCYANHIDRINE 319
ACHALASIA 286, 302
ACHILLEA COLLINA 801
ACHILLES TENDON 565
ADENOSINE 516
ADRENAL GLAND 137, 273
AIDS 161
ALKALINE PHOSPHATASE 89
AMBLYOPIA 762
AMINES 592
ANALGESIA 801
ANAPLASTIC CELLS 614
ANCA 93
ANEURYSMS 829
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS 122, 128
ANGIOTENSIN PEPTIDES 741
ANGIOTENSINOGEN 741
ANNULOAORTIC ECTASIA 595
ANTIGEN-PRESENTING CELL 229
ANTIRETROVIRAL DRUG 680
AO TECHNIQUE 178
AORTIC SMOOTH MUSCLE 741
APOPTOSIS 674
ARRHYTHMOGENIC VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY 600
ENDOMYOCARDIAL FIBROSIS 600
ARRITHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA 690
ASPARAGIC ACID 505
ASPARAGINE 505
ATP 498
AUTOIMMUNE THYROIDITIS 47

BALLON DILATATION 702
BENYODIASEPINES 806
BILIARY INJURY 629
BINUCLEATE ERYTHROBLASTS 606
BIOCOMPATIBILITY 387
BLASTOCYST 384
BLUNT DIAPHRAGMATIC HERNIA 773
BONE MINERAL DENSITY 89
BREAST CANCER 14, 53, 334, 451, 511, 720

CADPR 665
CALCIUM 665
CAPSULAR FIBRILLAR ELEMENTS 273
CAPSULE ENDOSCOPY 845
CARBON MONOXIDE 443
CARBOXYHEMOGLOBIN 782
CARDIA 302
CARDIAC NEUROPATHY 746
CARDIOMIOPATHY 690
CARDIOPULMONARY DISSECTION 848
CARDIOVASCULAR RISK FACTOR 30, 258, 545
CDA TYPE II 606
CELIAC SPRUE 405
CELL CYCLE 674
CELL DIFFERENTION 674
CELL MORPHOLOGY 142
CEREBRAL HEMISPHERE 154
CHERNOBYL NUCLEAR ACCIDENT 659
CHOLECISTITES 768
CHRONIC ASTHMA 298
CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE 625
CHRONIC HEPATITIS 79, 294, 753
CHRONIC PANCREATITIS 608
CIRRHOSIS 79
COGNICTIVE LEVEL 792
COLORECTAL CANCER 14, 35, 730
CONGENITAL IMMUNODEFICIENCY 625
CONTRACTION 665
CO-STIMULATORY SIGNAL 229
COX-2 INHIBITORS 35
CYANIDE INTOXICATION 319
CYNARA SCOLYMUS L. 588
CYSTIC MASSES 65
CYSTIC MEDIAL NECROSIS 595, 829
CYTOKERATIN B 720
CYTOKINES 674
CYTOSTATICS 505

DEGENERATIVE VALVULAR HART DISEASE 696
DENTAL HEALTH EDUCATION 370
DEPRESSION 560
DIABETES 294, 746
DIASTOLIC FUNCTION 280, 648

DICEPHALIC CONJOINED TWINS 169
DICEPHALUS DIBRAHII DIPUS CONJOINED TWINS 169
DISTAL HUMERAL FRACTURES 178
DNA DAMAGE 240
DOCTOR-PATIENT RELASHIONSHIP 276
DRUG-INDUCED LIVER DISEASE 268
DUODENO-PANCREATIC ARTERIAL ARCADES 41

EDUCATION 712
ELECTRODEPOSITION 164
ENDOBIOPSY 725
ENDOCARDIAL FIBROSIS 812
ENDOSCOPY 480
EOZINOPHYLS 298
ERYTHROCYTE 380
ESOPHAGEAL SCINTIGRAPHY 302
ESOPHAGIAL ACHLASIA 702
EXTRACELLULAR MATRIX 235, 384

F FDG 14
F7-ş2-HYDROXY-3-(4-ACE-TAMIDO)-PHENOXY-PROPYLţ-8-R-1 391
FAMILY CLUSTERING 820
FERROFLUID 796
FETUS 154, 757
FEV 298
FIBROADENOMA 53
FLAVONOIDES 588
FOETAL HIDROPS 619
FOOD HABITS 370
FOREIGN BODIES 480
FREE PERONEAL FLAP 611
FREE RADICAL 443
FUNGICAL INFECTION 161

GASTRIC CANCER 725
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE 531
GASTROOMENTAL ARTERIES 360
GELATINASE 384
GIANT CELL TUMOR 147
GLIBENCLAMIDE 516
GLOMERULONEPHRITIS 290
GLUCOSE METABOLISM 14
GLUTEN-FREE DIET 405
GREATER OMENTUM 157, 360
GUT 845

HAEMOPHILUS INFLUENZAE 348
HASHIMOTO THYROIDITIS 47
HCV 79
HEALTHY DIET 370
HEART DISEASE 122, 280
HELICAL CT 851
HELICOBACTER PYLORI 516
HEMATOLOGIC MALIGNANCIES 338
HEMATOXILIN-EOSIN 720
HEMODIALYSIS 112, 622
HEPATIC HEMOSIDEROSIS 492
HEPATIC IRON INDEX 492
HEPATOCARCINOMA 487
HEREDITARY HEMORRAGIG TELANGECTASIA 820
HFE MUTATIONS 492
HINGE AXIS 174
HIPPOCAMPUS 10
HYDATIC CYST 311, 841
HYPERCOLESTEROLEMIA 30
HYPERHOMOCYSTEINEMIA 30
HYPERPROLACTINEMIA 60
HYPERTENSION 258, 545
HYPOTHERMIA 70
HYSTERECTOMY 575

IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKER 334
IMMUNOPHARMACOLOGY 24
IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE 343
IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE 294
INDIRECT IMMUNOFLUORESCENCE TECHNIQUE 93
INFERTILITY 60
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 264
INSULIN RESISTANCE 294
INSULIN SECRETION 294
INTERLEUKINS 24
INTERSTITIAL CELLS 142
IP3 665
IP3 464
IRRITABLE BOWEL SYNDROME 307
ISCHEMIC HEART DISEASE 30, 537
ISONICOTINIC ACID 592
ITO CELL 235

K_{ATP} CHANNELS 516
KIDNEY VASCULAR INJURIES 556

LAMOTRIGINE 316
LAPAROSCOPIC COLECYSTECTOMY 768
LAPAROSCOPIC TREATMENT 702
LATERAL CEREBRAL FOSSA 154
LAUREN CLASSIFICATION 725
LEAD ANEMIA 825
LEFT HEMICOLECTOMY 132
LEFT VENTRICLE 648
LEIOMYOSARCOMAS 614
LEPTOSPIROSIS 352
LIMPH NODE 720
LIMPHOCYTE POPULATIONS 343
LIPOSOMES 83
LIVER AND RENAL FAILURE 352
LIVER CIRRHOSIS 487
LIVER 268
LOWE SYNDROME 836
LUNG PERFUSION SCINTIGRAPHY 397
LUPUS ERYTHEMATOSUS 324, 812
LYMPHOCONJUNCTIVE CONNECTIONS 365
LYMPHOMA 14

MAGNETIC CARRIER 796
MALABSORBTION 405
MAMMOGRAPHY 53
MARFAN SYNDROME 829
MELANOMA 14
MEMBRANE PERMEABILITY TRANSITION (MPT) 83
MENINGITIS 348
METALO-CERAMIC LINK 164
METASTASIS 720
MICROVESICULAR STEATOSIS 268
MIDDLE CEREBRAL ARTERY 154, 757
MITOCHONDRIA 83
MITOSIS 614
MITRAL VALVE PROLAPSE 848
MOIRÉ EFFECT 174
MORPHOGENESIS 365
MORPHOMETRY 757
MULTIPLE NEOPLASIA 338
MYALGIA 352

NAADP 665
NMDA RECEPTORS 10
N-MUSTARDS 505
NOCICEPTION 10
NON SEGMENTAL DEFECT 397
NON-HODGKIN'S LYMPHOMA 622
NON-UNION 421
NONVERBAL COMMUNICATION 276
NOSOCOMIAL INFECTION 501
NSAID 35, 531
NUCLEAR RADIATIONS 659
NUTRITION 578, 792

OCULAR TRAUMA 762
OMENTAL ARTERIES 360
ORAL HYGIENE HABITS 370
ORIGINAL PHANTHOM 174
OSTEOMYELITIS 411
OSTEOPOROSIS 89
OVALBUMIN 101
OVARIAN CANCER 451
OXIDATIVE STRESS 331, 443
OXIDE LAYER 164

PATHOLOGICAL FRACTURE 411
PENICILLIN TOLERANCE 356
PEPSTATIN A 741
PERMANENT PACING 112
PHAEOCHROMOCYTOMA 137
PHARMACOGENETICS 240, 473
PHARMACOGENOMICS 240, 473
PHONETICS 276
PHYLLODES TUMOR 53
PHYTOESTROGENS 89
PLATELET ADHESION 331
PNEUMATIC DILATATION 286
PNEUMONIA 550
POLYAMINES 83
POLYPHENOL-CARBOXILIC ACIDS 588
POSTPARTUM THYROIDITIS 47
PREGNANCY 343, 531
PRETERM BIRTH 343
PRO-BIOTICS 264
PROFESIONAL GUIDANCE 376
PULMONARY HYPERTENSION 397
PULMONARY NODULE 14
PULMONARY THROMBOEMBOLISM 397
PURINERGIC RECEPTORS 498

REACTIVE EXTRACTION 414
RECURRENT ABDOMINAL PAIN 777
RECURRENT INFECTIONS 625
REFRACTORY EPILEPSY 316
RENAL CELL CARCINOMA 65
RENAL DISEASE 112
RENAL TRANSPLANTATION 30
RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY 600
RIANODINE 464, 665

S. PYOGENES 356
SCINTIGRAPHY 286
SEGMENTARY COLECTOMY 132

SERCA 665
SEROTONINERGIC SYNDROME 401
SEROTYPES 79
SESCVITERPENIC LACTONES 588
SEXUAL DISFUNCTION 583
SIGMOID COLON CANCER 132
SIMULIUM COLUMBACZENSE 424
SMALL INTESTINE 142
SMOKING 30, 782
SNPS 240, 473
SPARKS 464
SPASTIC HEMIPARESIS 376
SPLENECTOMY 311
STEREOLOGY 147
STERILISATION 501
STOMATITIS 387
STOMATOPATHIES 387
SUDDEN CARDIAC DEATH 545, 690
SUICIDE 401
SURAMINE 498
SYSTOLIC FUNCTION 648

T LYMPHOCYTE 229
THERMOFIX 2000 634
THERMOFIX RING 634
THIOCYANATE 782
THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY 817
THROMBOEMBOLISM CHRONIC HEART FAILURE 107
TRACE ELEMENTS 556
TRACHEA 516
TRAFFIC ACCIDENTS 787
TRANSITIONAL CELL CARCINOMA 736
TUBERCULOSIS 608
TUMOR LYSIS SYNDROME 622, 705

UPPER GI TRACT 480
URINARY LITHIASIS 851
UROGRAPHY 851
UTERINE CERVIX 614

VERBAL COMMUNICATION 276
VIRAL SUPPRESION 680
VIRUS INFECTION 560
VITAMIN A 235
VITAMIN E 331
ZINC 10
ZONA FASCICULATA 273
D^2-OXAZOLINONE-5 505

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 10 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat nu vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate in INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). *Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii* :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*, San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG, editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă sau CD, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0) dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

JAŞI. Facultatea de Medicină (Universitate veche).